



(19) Europäisches Patentamt
 European Patent Office
 Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 243 903 B1**

(2)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **18.03.92**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 295/08, C07D 295/18,
 A61K 31/495**

(21) Anmeldenummer: **87106032.3**

(22) Anmeldetag: **28.04.87**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(54) Gegebenenfalls substituierte, 1-(w[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl)-4-(alkenyl)-piperazine und -4-(alkinyl)-piperazine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

(30) Priorität: **28.04.86 HU 174986**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
04.11.87 Patentblatt 87/45

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
18.03.92 Patentblatt 92/12

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(56) Entgegenhaltungen:
GB-A- 837 986

CHEMICAL ABSTRACTS, Band 104, Nr. 17, 28.
 April 1986, Seite 17, Zusammenfassung Nr.
 141709r, Columbus, Ohio, US; P. VAN DER
 ZEE et al.: "Interaction between substituted
 1-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]piperazines and
 dopamine receptors"

(73) Patentinhaber: Richter Gedeon Vegyészeti
 Gyár R.T.
 Gyömrői ut 19-21
 H-1475 Budapest X(HU)

(72) Erfinder: Toth, Edit
 Szabolcska M. u. 7
 H 1114 Budapest(HU)
 Erfinder: Kiss, Béla
 Vöröshadsereg utja 197/c
 H 2220 Vecsés(HU)
 Erfinder: Törley, Jozsef
 Katona J. u. 41
 H 1137 Budapest(HU)
 Erfinder: Pálosi, Eva, Dr.
 Vend u. 21
 H 1025 Budapest(HU)
 Erfinder: Hajdu, István
 Tátra tér B/4
 H 1205 Budapest(HU)
 Erfinder: Szporny, László, Dr.
 M. u. 7
 H 1114 Szabolcska(HU)

EP 0 243 903 B1

Anmerkung: Innerhalb von **n** Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung dieses europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 0 243 903 B1

INDUSTRIE CHIMIQUE BELGE, Band T.XIX, Nr. 11, 1954, Seiten 1176-1196; H. MORREN et al.: "Nouveaux dérivés 1,4-disubstitués de la pérazine; Etude de leurs propriétés antihistaminiques"

NEUROPHARMACOLOGY, 1985, 24 (12), pages 1171-1174

Erfinder: Gro , Dora, Dr.
Napraforgo u. 17
H 1021 Budapest(HU)
Erfinder: Lapis, Erzsébet, Dr.
Abaliget u. 86
H 1172 Budapest(HU)
Erfinder: Laszlovszky, István, Dr.
Bartok B. u. 16
H 1111 Budapest(HU)

(74) Vertreter: Beszédes, Stephan G., Dr. Patent-anwalt
Münchener Strasse 80a Postfach 1168
W-8060 Dachau(DE)

EP 0 243 903 B1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue, gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine und -4-{alkinyl}-piperazine, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, insbesondere mit dopaminerger Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Die Herstellung von, gegebenenfalls substituierten, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine, -4-{alkinyl}-piperazine, -4-{acyl}-piperazine ist in CA 52:12873i [H.G. Morren: Ind. Chim. belge 22, 409-20 (1957)], CA 53:20101f und 54:12169a [belgische Patentschriften 551 032 und 549 420] sowie CA 85:160163p [französische Patentschrift 2 276 824] beschrieben. Gemäß den pharmakologischen Untersuchungen haben diese Verbindungen neben einer schwachen Antihistaminwirkung eine starke Hemmwirkung auf Magengeschwüre, darüber hinaus jedoch keinerlei pharmakologische Wirkung, und die in der französischen Patentschrift 2 276 824 beschriebenen Verbindungen wirken hustenstillend.

Aus Neuropharmacology 24 (12), pp. 1171-1174 (1985) ist die Interaktion zwischen substituierten 1-[2-(Diphenylmethoxy)-äthyl]-piperazinen und Dopaminrezeptoren bekannt. Es wurde auch eine Korrelation zwischen den IC₅₀-Werten der Bindungstests und den IC₅₀-Werten für die Hemmung bei der Dopaminaufnahme an synaptosomalen Präparationen des Striatums der Ratte gefunden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, überlegene pharmakologische Wirkungen aufweisende neue 1,4-disubstituierte Piperazinderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel zu schaffen.

Das Obige wurde überraschenderweise durch die Erfindung erreicht.

Gegenstand der Erfindung sind, gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine und -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

527

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

EP 0 243 903 B1

von R₁, R₂, R₃ und/oder R₄ sind solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatom(en) bevorzugt. Von den C₁-C₄-Alkylresten ist der M thylrest besonders bevorzugt. Als C₁-C₄-Alkoxyrest ist der Äthoxyrest besonders bevorzugt und von den Phenyl-C₁-C₄-Alkoxyresten ist der Benzyloxyrest besonders bevorzugt.

Ferner ist es bevorzugt, daß der Alkylrest, für welchen R₅ stehen kann, ein solcher mit 1 bis 3, insbesondere 1 oder 3, Kohlenstoffatom(en) ist.

Weiterhin ist es bevorzugt, daß der Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest, für welchen R₆ stehen kann, ein solcher mit 3 oder 4, insbesondere 3, Kohlenstoffatomen ist.

Weiterhin ist es bevorzugt, daß der (die) an einem oder mehreren Phenylring(en) gegebenenfalls vorliegende(n) Substituent(en) in der (den) 3- und/oder 4-Stellung(en) ist beziehungsweise sind.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße 1-{ ω -[bis-Phenyl]-alkoxy}-alkyl)-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine sind

1-{2'-(bis-4'-(Fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4'-(Fluor)-phenyl)-(phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4'-(Chlor)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4'-(Brom)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(bis-4'-(Chlor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(3'',4''-Di-(chlor)-phenyl)-(phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(1''-bis-4'-(Fluor)-phenyl)-äthoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(bis-4'-(Fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(bis-4'-(Fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{2'''-(methyl)-prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(3''-(Nitro)-4''-(1''-[prop-2'''-enyl]-piperazin-4'''-yl)-phenyl)-(phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(1''-(2'',5''-Di-(methyl)-phenyl)-1''-(phenyl)-propoxy)-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(Di-(phenyl))-methoxy}-äthyl]-4-{1''-(oxo)-prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(Di-(phenyl))-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(2''-(Chlor)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4''-(Trifluormethyl)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(2''-(Methyl)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-ethoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(3''-(Äthoxy)-4''-(hydroxy)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(3''-(Trifluormethyl)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(3''-(Trifluormethyl)-phenyl)-(phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4''-(Benzyl)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4''-(Chlor)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4''-(Fluor)-phenyl)-(phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(3',4''-Di-(chlor)-phenyl)-(phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4''-(Brom)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(4''-(Trifluormethyl)-phenyl)-(4'-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

1-{2'-(bis-4''-(Chlor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin, und

1-{2'-(bis-4''-(Chlor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin.

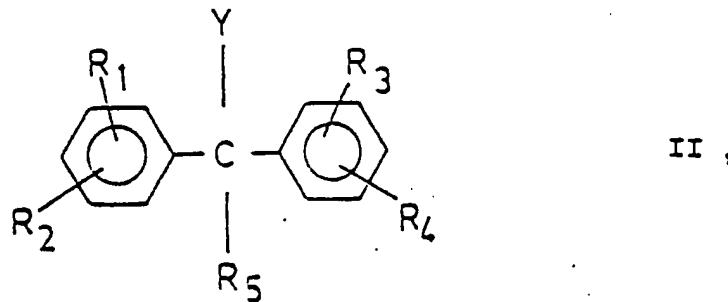
Die Säureadditionssalze können solche mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Zweckmäßig sind sie solche mit physiologisch brauchbaren Säuren. Beispiele für solche sind Halogenwasserstoffsäuren, wie Salzsäure und Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Glykolsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Citronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, Milchsäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, N-(Acetyl)-asparaginsäure, N-(Acetyl)-glutaminsäure, Alkylsulfonsäuren, zum Beispiel Methansulfonsäure, und Arylsulfonsäuren, zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure.

Die quaternären Salze sind vorzugsweise quaternäre Ammoniumsalze. Zweckmäßig sind sie solche mit physiologisch brauchbaren Quaternärerierungsmitteln. Beispiele für solche sind Benzylhalogenide und niedere Alykl- und Alkenylhalogenide und Alkylsulfate.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß,

a) gegebenenfalls substituierte, Benzyldihydrole beziehungsweise ihre Alkoholate der allgemeinen Formel

EP 0 243 903 B1



worin

- 15 R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und
 Y für eine Hydroxygruppe oder einen Rest der allgemeinen Formel

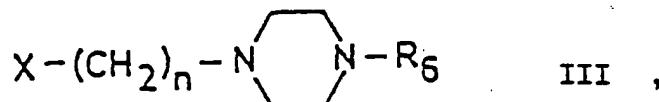
-OM.

20 M in weichletzterer ein Alkalimetallatom oder einen Rest der Formel

-MgHlg,

25	Hg	<p>in welch letzterer ein Halogenatom ist, bedeutet, steht,</p>
----	----	---

30 mit 1-(Alkenyl)- oder 1-(Alkinyl)-piperazin-4-ylalkan- ω -ylhalogeniden beziehungsweise -4-ylalkan- ω -olen beziehungsweise 4-(Alkyl-beziehungsweise Arylsulfonyloxyalk- ω -yl)-piperazin-1-ylalkenen, -1-ylalkinen oder 1-ylalken- beziehungsweise -alkincarbonsäuren der allgemeinen Formel

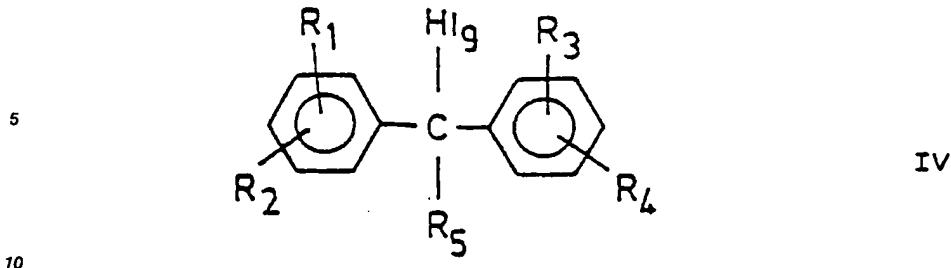


40

worin

- 45 R₆ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben
und
X für ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, einen Alkylsulfonyloxyrest oder einen Arylsulfonyloxyrest steht,
mit der Einschränkung, daß
X von einer Hydroxygruppe verschieden ist,
wenn Y einen Rest der allgemeinen Formel -OM bedeutet,
umgesetzt werden, oder,
50 b) gegebenenfalls substituierte, Benzhydrylhalogenide der allgemeinen Formel

EP 0 243 903 B1

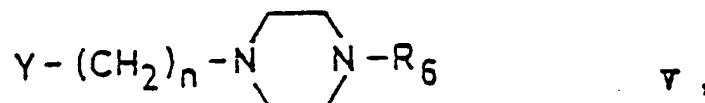


worin

R₁ , R₂ , R₃ , R₄ und R₅ sowie n die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit 1-(Alkenyl)- oder 1-(Alkinyl)-piperazin-4-ylalkan-ω-olen beziehungsweise ihren Alkoholaten der allgemeinen Formel

15

20



worin

25 R₆ und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und
Y für eine Hydroxygruppe oder einen Metalloxyrest der allgemeinen Formel

-OM' ,

30

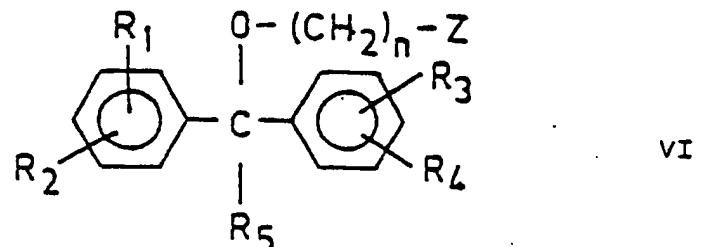
M' in welch letzterer
ein Alkalimetallatom bedeutet,
steht,

umgesetzt werden oder,

35 c) gegebenenfalls substituierte, [Di-(phenyl)]-[alkyl]- beziehungsweise arylsulfonyloxyalk-ω-oxy]-alkane
beziehungsweise [Di-(phenyl)]-[halogenalk-ω-oxy]-alkane der allgemeinen Formel

40

45



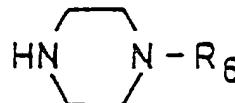
worin

50 R₁ , R₂ , R₃ , R₄ und R₅ sowie n die oben angegebenen Bedeutungen haben und
Z für ein Halogenatom oder einen Alkyl- oder Arylsulfonyloxyrest
steht,

mit 1-(Alkenyl)- oder 1-(Alkinyl)-piperazinen der allgemeinen Formel

55

EP 0 243 903 B1



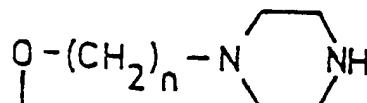
VII.

5

worin

R₆ die oben angegebenen Bedeutungen hat,
umgesetzt werden oder,

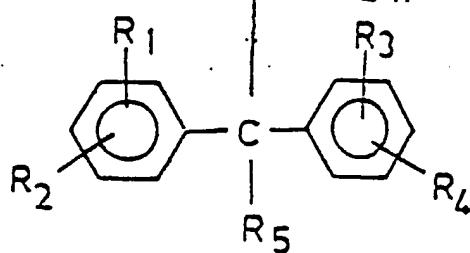
10 d) gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alk- ω -yl}-piperazine der allgemeinen Formel



VIII,

15

20



25

worin

R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ sowie n die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit Alkenyl- oder Alkinyl- beziehungsweise Alkyl- beziehungsweise Arylsulfonyloxy-alkenen, -alkinen
beziehungsweise -alkencarbonsäuren beziehungsweise -alkincarbonsäuren der allgemeinen Formel

30

Z-R₆ IX,

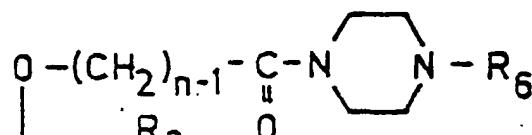
worin

R₆ und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt werden oder,

35 e) gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkanoyl}-4-{allenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel

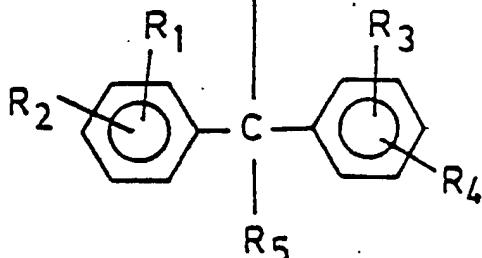
40



XI ,

45

50



55

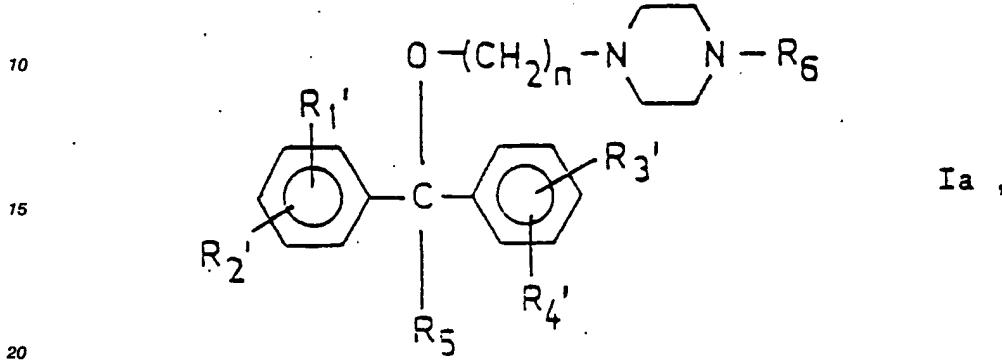
worin

R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ sowie n die oben angegebenen n Bedeutungen haben und
für inen Alkenyl- oder Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen n
steht,

reduziert wird n oder

EP 0 243 903 B1

- f) gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I, bei welchen R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ sowie n die oben angegebenen Bedeutungen haben und R₆ für einen Alkinylrest steht, zu 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazinen der allgemeinen Formel I, bei welchen R₆ für einen Alkenylrest steht, reduziert werden oder,
 5 g) durch 1 oder mehr Benzyloxyrest(e) substituierte 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel



worin

- R₅, R₆ und n
 25 mindestens 1 von R_{1'}, R_{2'}, R_{3'} und R_{4'}
 die etwaigen anderen von R_{1'}, R_{2'}, R_{3'} und R_{4'}
 zu den entsprechenden 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazinen, oder -4-{alkinyl}-piperazinen der allgemeinen Formel I, bei welchen mindestens 1 von R₁, R₂, R₃ und R₄ für eine Hydroxygruppe steht, reduziert werden
 30 sowie in an sich bekannter Weise gegebenenfalls die nach einer der Varianten a) bis g) erhaltenen 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren in Säureadditionssalze oder mit Quaternisierungsmitteln in quaternäre Salze überführt und/oder die erhaltenen Säureadditionssalze oder quaternären Salze der 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I in die entsprechenden freien 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I oder in andere Säureadditionssalze und/oder quaternäre Salze überführt werden und/oder gegebenenfalls eine Spaltung der erhaltenen racemischen 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I beziehungsweise von deren Säureadditionsalzen beziehungsweise quaternären Salzen beziehungsweise eine Racemisierung der entsprechenden optisch aktiven Verbindungen in Stereoisomere vorgenommen wird.
 35 40

Als Alkalimetall, für welches M beziehungsweise M' stehen kann, wird bevorzugt Lithium, Kalium oder Natrium verwendet.

Sofern im erfindungsgemäßen Verfahren Ausgangsstoffen mit Alkylsulfonyloxygruppen eingesetzt werden, sind diese vorteilhaft solche mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2, Kohlenstoffatom(en).

Sofern im erfindungsgemäßen Verfahren Ausgangsstoffen mit Arylsulfonyloxygruppen eingesetzt werden, sind diese vorteilhaft, gegebenenfalls durch 1 oder mehr Methylrest(e) substituierte, Phenylsulfonyloxygruppen.

Vorzugsweise wird im erfindungsgemäßen Verfahren in für die Reaktionsteilnehmer inerten Lösungsmitteln gearbeitet.

Im Sinne der Verfahrensvariante a) werden Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in denen Y für die Gruppe -OM steht, in einem wasserfreien, inerten organischen Lösungsmittel mit Piperazinderivaten der allgemeinen Formel (III), in denen X für Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxygruppe oder Halogen steht, umgesetzt. Besonders geeignete Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind die entsprechenden Mesylate und Tosylate, besonders bevorzugt jedoch die Chloride und Bromide. Die Umsetzung wird zweckmäßig unter Inertgasatmosphäre vorgenommen, zum Beispiel unter Stickstoff oder Argon. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel aliphatische oder alicyclische Äther, zum Beispiel Di-n-butyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel n-Hexan, Ligroin,

EP 0 243 903 B1

Benzol, Toluol, Xylol, od r Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphoramid oder G mische der aufgeführten Lösungsmittel in Frage.

Wenn Y für Hydroxylgruppe steht und als Verbindung der allgemeinen Formel (III) eine der oben genannten Verbindungen verwendet wird, so ist es zweckmäßig, zum Binden der Säure ein organisches oder anorganisches Säurebindemittel zuzusetzen. Als Säurebindemittel ist auch ein Überschuß der Verbindung der allgemeinen Formel (III) geeignet. Die Reaktion kann in einem inerten organischen Lösungsmittel, jedoch auch ohne Lösungsmittel vorgenommen werden.

Wenn sowohl Y wie auch X für Hydroxylgruppe stehen, wird die Kondensation bevorzugt in Gegenwart der bei der Ätherbildung üblichen anorganischen oder organischen Säuren beziehungsweise sauren Salze vorgenommen. Es kann unter atmosphärischem und unter verminderter Druck gearbeitet werden, und des entstehende Wasser wird azeotrop abdestilliert. Als Lösungsmittel kommen aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel n-Heptan, Toluol, Xylol, aliphatische oder alicyclische Äther, wie Di-n-butyläther und Dioxan, in Frage.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren b) werden die Benzhydrylhalogenide, vorzugsweise -chloride oder -bromide, der allgemeinen Formel (IV) mit den Piperazinderivaten der allgemeinen Formel (V) umgesetzt. Die Reaktion wird unter den gleichen Bedingungen vorgenommen wie das Verfahren a). Zur Aufarbeitung kann das Reaktionsgemisch zum Beispiel auf Wasser gegossen und das Produkt mit einem Lösungsmittel extrahiert werden. Die organische Phase wird mit Wasser halogenfrei gewaschen, getrocknet und dann eingedampft. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie und/oder Kristallisation gereinigt werden.

Im Sinne des erfindungsgemäßen Verfahrens c) werden Verbindungen der allgemeinen Formel (VI), vorzugsweise die entsprechenden Mesylate, Tosylate, Bromide oder Chloride, mit den, 1-(Alkenyl)- oder 1-(Alkinyl)-piperazinen der allgemeinen Formel (VII) umgesetzt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel und in Gegenwart einer zum Binden der entstehenden Säure geeigneten Base vorgenommen. Als Lösungsmittel kommen Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Chloroform, ferner Äther, wie Dioxan, oder Alkohole, wie Äthanol, Ester, zum Beispiel Äthylacetat, Säureamide wie Dimethylformamid, Ketone, zum Beispiel Aceton oder Methylisobutylketon, oder Gemische der aufgeführten Lösungsmittel in Frage. Bei dieser Variante c) kann auch 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel VI, bei welcher R₁, R₂, R₃ und/oder R₄ für [ein] Halogenatom(e) steht beziehungsweise stehen, mit 2 bis 5 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel VII zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, bei welcher R₁, R₂, R₃ und/oder R₄ für einen 1-(Prop-2'-enyl)-piperazin-4-yl-rest steht, umgesetzt werden. Als Säurebindemittel werden anorganische oder organische Basen, zum Beispiel Alkalimetallcarbonate und -hydroxyde, ferner Triäthylamin und Pyridin eingesetzt. Als Säurebindemittel kann auch der Überschuß des Piperazinderivates der allgemeinen Formel (VII) dienen. Wird als Säurebindemittel eine tertiäre Base oder der Überschuß des Piperazinderivates verwendet, so ist ein zusätzliches Lösungsmittel nicht erforderlich. Die Umsetzung wird bei Temperaturen zwischen 20 °C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches vorgenommen. Gegebenenfalls kann ein Katalysator, zum Beispiel ein Alkalimetalljodid, eingesetzt werden.

Gemäß dem Verfahren d) werden 1-(Benzhydryloxyalkyl)-piperazine der allgemeinen Formel (VIII) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen sind vorzugsweise die gleichen wie die des Verfahrens c).

Vorzugsweise werden bei der Variante f) beziehungsweise g) die Reduktion zum Alkylrest als katalytische Hydrierung durchgeführt.

Im Sinne des Verfahrens f) werden diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R₅ für Alkinylgruppe mit 3-6 Kohlenstoffatomen steht, durch partielle Reduktion der Dreifachbindung zu den entsprechenden Alkenylderivaten umgesetzt. Zur Herstellung der Alkenylderivate wird in Gegenwart eines zur partiellen Sättigung der Dreifachbindung geeigneten Katalysators, bis zur Aufnahme der moläquivalenten Menge Wasserstoff hydriert. Als Katalysator kann zum Beispiel mit Zinkacetat vergiftetes Raney-Nickel in Gegenwart von Piperidin oder Lindlar-Katalysator (Pd/CaCO/PbO) in Gegenwart von Chinolin verwendet werden. Als Hydriertkatalysator kommen zum Beispiel Ruthenium, Palladium, Platin, Nickel, Eisen, Kupfer, Kobalt, Chrom, Zink, Molybdän und Wolfram sowie deren Oxyde und Sulfide in Frage. Der zum Hydrieren verwendete Katalysator kann auch durch Fällung auf die Oberfläche eines geeigneten Trägers aufgebracht sein. Solche Träger sind zum Beispiel Kohle, Siliciumdioxyd, Aluminiumoxyd, die Carbonate und Sulfate der Alkali- und Erdalkalimetalle. Bevorzugt wird die Hydrierung in Gegenwart von Palladium, Platin oder Raney-Nickel in einem inerten Lösungsmittel vorgenommen. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel niedrige aliphatische Alkohol, Äther, Ester, aliphatische, cycloaliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe oder Gemische der aufgeführten Lösungsmittel in Frage. Die Hydrierung wird bei atmosphärischem Druck oder Überdruck und bei zwischen 20 °C und dem Siedepunkt des Raktionsgemisches liegenden Temperaturen

EP 0 243 903 B1

vorgenommen. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft und das Produkt durch Destillation und/oder Kristallisierung gereinigt. Vorzugsweise werden bei der Verfahrensvariante e) als Reduktionsmittel Aluminiumkomplex verwendet. Dabei werden die Amide der allgemeinen Formel (XI) reduziert. Diese Reduktion wird zweckmäßig mit Lithiumaluminiumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel aliphatischen oder cycloaliphatischen Äthern, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Gemischen dieser Lösungsmittel, unter einer reinen Atmosphäre, zum Beispiel unter Stickstoff oder Argon, vorgenommen, und anschließend wird der gebildete Komplex hydrolysiert. Bei dieser Reduktion können auch Substituenten der Phenylringe, wie Halogenatome, mit wegreduziert werden.

Die Reduktion der Variante g) wird zweckmäßig durch katalytische Hydrierung durchgeführt, wobei als Katalysator beispielsweise Palladium verwendet werden kann.

Das Überführen der erfindungsgemäßen 1- $\{\omega$ -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4- $\{\text{alkenyl}\}$ -piperazine oder -4- $\{\text{alkinyl}\}$ -piperazine der allgemeinen Formel I in Säureadditionssalze kann nach an sich bekannten Verfahrensweisen durchgeführt werden.

Beispielsweise wird zur Salzbildung die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einem inerten Lösungsmittel gelöst und zu der zum Beispiel äthanolischen Lösung der entsprechenden Säure gegeben. Das Salz wird vorzugsweise mit einem nicht wassermischbaren organischen Lösungsmittel, zum Beispiel Diäthyläther, ausgefällt.

Die Umsetzung zur Überführung der erfindungsgemäßen 1- $\{\omega$ -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4- $\{\text{alkenyl}\}$ -piperazine oder -4- $\{\text{alkinyl}\}$ -piperazine der allgemeinen Formel I in quaternäre Salze kann in einem organischen Lösungsmittel, zweckmäßig zum Beispiel Aceton, Acetonitril, Äthan oder deren Gemischen, bei zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Gemisches liegenden Temperaturen vorgenommen werden. Das gebildete quaternäre Salz kann zum Beispiel durch Filtrieren isoliert und erforderlichenfalls durch Kristallisieren gereinigt werden.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. So können die Benzhydrole der allgemeinen Formel (II), in denen Y für Hydroxylgruppe oder eine Gruppe -OM mit M = MgHg (worin Hg Halogen bedeutet) steht, aus den entsprechenden Carbonylverbindungen mit Grignard-Reagenzien hergestellt werden [z.B.: M. S. Kharasch et al.: Grignard reactions of nonmetallic substances, Ed. Prentice-Hall Inc. 138-143 (1954)].

Die Alkohole der allgemeinen Formel (V) können zum Beispiel durch Alkylieren der monosubstituierten Piperazine der allgemeinen Formel (VII) hergestellt werden, wobei als Alkylierungsmittel Halogenalkane der Formel Hg-(CH₂)_n-OH zum Einsatz kommen, in denen die Bedeutung von Hg und n die gleiche wie oben ist.

Die Halogenderivate der allgemeinen Formel (III) können zum Beispiel durch Umsetzen der Alkohole der allgemeinen Formel (V) mit Thionylhalogeniden hergestellt werden [s. zum Beispiel O. Hromatka et al.: Monatsschr. 87, 701-7 (1956)].

Die Alkoholate der allgemeinen Formeln (II) und (V), in denen Y für -OM' mit M' = Alkalimetall steht, können durch Umsetzen der entsprechenden Alkohole mit Alkalimetallen, Alkalimetallhydriden oder -amiden erhalten werden [z.B.: Houben Weyl: Methoden der Organischen Chemie VI/2 6-34 (1963)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind zum Beispiel nach der Methode von K. E. Hamlin et al. [J. Am. Chem. Soc. 71, 2731-4 (1949)] beziehungsweise nach R. Baltzly et al. [J. Org. Chem. 14, 775-82 (1949)] zugänglich.

Die Äther der allgemeinen Formel (VI) können zum Beispiel nach der Methode von Sugasawa [Org. Synthesis 33, 11 (1953)] hergestellt werden.

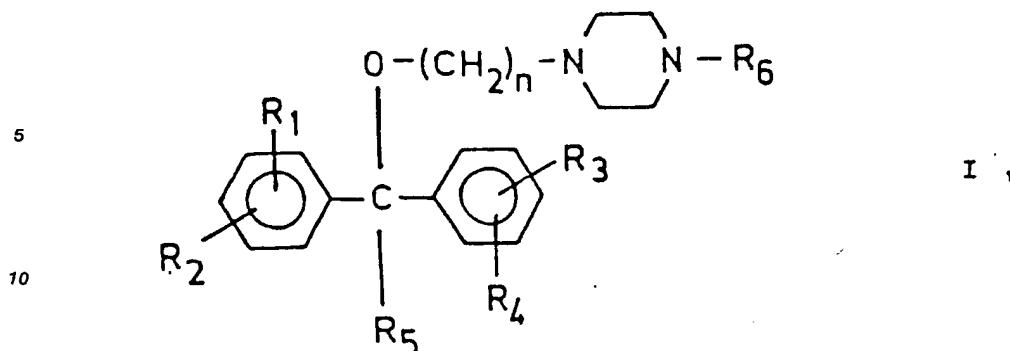
Zur Synthese der monosubstituierten Piperazinderivate der allgemeinen Formeln (VII) und (VIII) können die Methoden von Kiichi Fujii [J. Pharm. Soc. Japan 74, 1049-51 (1954)], H. W. Steward [J. Org. Chem. 13, 134-43 (1948)], T. Irikura [J. Med. Chem. 11(4) 801-4 (1968)] oder das in der belgischen Patentschrift Nr. 549 420 beschriebene Verfahren herangezogen werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) können zum Beispiel durch Umsetzen der Alkoholate der allgemeinen Formel (II) mit der allgemeinen Formel (III) entsprechenden, jedoch in 1-Stellung statt der Gruppe X-(CH₂)_n-eine Gruppe Hg-(CH₂)_{n-1}-CO- enthaltenden Piperazinderivaten hergestellt werden; die Reaktionsbedingungen sind wie unter a) angegeben. Die genannten Piperazinderivate können zum Beispiel gemäß US-PS 3 041 341 hergestellt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel, welche 1 oder mehr der erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoff(), gegebenenfalls zusammen mit 1 oder mehr üblichen pharmazeutisch n Träger- und/oder Hilfsstoff(en), enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von 1- $\{\omega$ -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl-4-alkyl und -4- $\{\text{acyl}\}$ -piperazinen der allgemeinen Formel

EP 0 243 903 B1

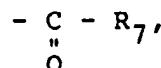


15 worin

R₁
R₂, R₃, R₄ und R₅
R₆

für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom in der o- oder p-Stellung steht,
Wasserstoff bedeuten und
ein Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Acylrest der allgemeinen
Formel

20



25

ist, in welch letzterer R₇ für einen Alkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen steht,
zur Herstellung von Arzneimitteln mit dopaminerger Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

In "Neuropharmacology" 1985, 24(12), 1171-4 wird die Wechselwirkung zwischen von den erfindungsgemäßen Piperazinderivaten verschiedenen Phenylalkyl- und Cinnamylpiperazinderivaten mit Dopamin-Rezeptoren beschrieben.

Die britische Patentschrift 837 986 beschreibt Piperazinderivate der oben angegebenen Formel (I), bei denen R₁ für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom in der o- oder p-Stellung steht, R₂, R₃, R₄ und R₅ Wasserstoff bedeuten und R₆ Alkyl ist. Diese Verbindungen besitzen eine Antihistaminwirkung sowie eine Wirkung gegen Magengeschwüre.

Ferner beschreibt diese britische Patentschrift Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), in denen R₁ für ein Halogenatom in der o-Stellung steht, R₂, R₃, R₄ und R₅ Wasserstoff bedeuten und R₆ ein Alkyl- oder Alkanoylrest ist. Diese Verbindungen besitzen eine Wirkung gegen Magengeschwüre und nur eine geringe Antihistaminwirkung.

Die Literaturstelle "Industrie Chimique Belge", Band T.XIX, Nr. 11, 1954, Seiten 1176 bis 1196 beschreibt Piperazinderivate, die den in der vorstehend erwähnten britischen Patentschrift 837 986 beschriebenen Derivaten entsprechen.

Die dopaminerger Aktivität der Verbindungen wurde in vitro und in vivo in Tierexperimenten nachgewiesen. Im Zuge der in vivo vorgenommenen Versuche wurde darüber hinaus geprüft, in welchem Maße die neuen Verbindungen die neurotoxische Wirkung des 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridins (MPTP) zu kompensieren vermögen. Von MPTP wurde 1979 bekannt, daß es an Menschen und Affen eine Degeneration des dopaminergen Systems verursacht [Davis, G. C. et al.: Psychiat. Res. 1, 249-254 (1979); Burns, R. S. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 80, 4546-4550 (1983)], und später wurde die selektive, das dopaminerger System schädigende Wirkung der Verbindung auch an Mäusen nachgewiesen [z.B.: Hallman H. et al.: Eur. J. Pharmacol. 97, 133-136 (1984); Pileblad E. et al.: Neuropharmacol. 24, 689-694 (1985)]. Die mit MPTP an Versuchstieren ausgelöste selektive, das dopaminerger System schädigende Wirkung kann als den Degenerations- und Hypofunktionszuständen des menschlichen dopaminergen Systems analoger Prozeß betrachtet werden und ist deshalb ein geeignetes Modell für die Untersuchung von Verbindungen, die zur Therapie von mit einer pathologischen Funktion des dopaminergen Systems zusammenhängenden Krankheiten dienen können [Bradbury A.J. et al.: The Lancet, 1444-45 (1985); Przuntek, H. et al.: Life Sci. 37, 1195-1200 (1985)].

Zu den Untersuchungen wurden männliche CFY-Mäuse eines Gewichtes von 20-25 g verwendet. Die Verbindungen wurden in 1 %igem Tw en 80 homogenisiert und in einer Dosis von 0,1 mMol/kg auf die in der Tabelle angegebene Weise den Ti r n eine Stund vor Verabreichung des MPTP appliziert. Das MPTP

EP 0 243 903 B1

wurde in Form einer mit physiologischer Kochsalzlösung frisch bereiteten Lösung subcutan in einer Dosis von 70 mg/kg verabreicht. 72-96 Stunden nach der Applikation des MPTP wurden die Tiere durch Enthaupten getötet, das Gehirn wurde schnell entfernt und in eiskalter physiologischer Kochsalzlösung gekühlt. Das Striatum wurde entfernt und in Trockeneis eingefroren.

- 5 Die Gewebe wurden im gefrorenen Zustand gewogen und dann in 1 ml 0,4 n eiskalter Perchlorsäure, die 0,5 % Na₂S₂O₅, 0,25 % Na₂EDTA und 100 ng N-Methyldopamin enthält (internationaler Standard zur Bestimmung der Catecholamine), mit einem Ultra-Turrax®-Gerät homogenisiert. Anschließend wurde bei +4 °C mit 20 000 g 10 Minuten lang zentrifugiert, und vom Überstand wurden 0,8 ml abgenommen. Nach Zusatz von 20 mg aktivierten Aluminiumoxyds wurde der pH-Wert durch Zusatz von 0,8 ml 0,5 m Tris auf 8 gestellt, und die Röhrchen wurden 20 Minuten lang geschüttelt. Das Aluminiumoxyd wurde sich absetzen gelassen und nach Absaugen des Überstandes mit 3x5 ml destilliertem Wasser gewaschen. Die am Aluminiumoxyd adsorbierten Catecholamine wurden mit 1 ml 0,05 n Perchlorsäure eluiert. In einem Teil des Eluats wurde das Dopamin mittels HPLC und elektrochemischer Anzeige bestimmt (Pumpe Labor MIM OE-320, Füllung der Säulen: 4x150 mm Nucleosil 5 C-18 analytisch sowie Vorsatzfüllung 4x20 mm Nucleosil 5 C-18 Vorsatz, mit glassy-carbon Arbeitselektroden und Ag/AgCl₂-Referenzelektroden ausgestatteter elektrochemischer Detektor, Eltron®-Potentiostat, Zweikanal-Recorder LKB 2110, Oxydationspotential: 600 mV, mobile Phase: 0,1 m NaH₂PO₄, 1 mM Na₂EDTA, 1 mM Octansulfonsäure, enthaltend 8,5 % Acetonitril, Fließgeschwindigkeit: 1 ml/min).
- 10 Mit der angewendeten Methode kann der Dopaminspiegel im Striatum um 50-60 % vermindert werden.
- 15 20 Die Kompensierung des durch MPTP induzierten Absinkens des Dopaminspiegels wurde wie folgt berechnet:

$$25 \text{ Hemmung \%} = \frac{(\text{Behandl. Verbindung} + \text{MPTP}) - (\text{Behandl. MPTP})}{(\text{Kontrolle}) - (\text{Behandl. MPTP})} \cdot 100$$

30 Als Vergleichssubstanz wurde Trihexyphenidyl.HCl (3-[1'-piperidyl]-1-[phenyl]-1-[cyclohexyl]-propan-1-ol.HCl) in einer Dosis von 10 mg/kg (<0,1 mMol/kg) verwendet. Eine diesen Wert überschreitende Dosis war für die Tiere tödlich. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt, in der die hier aufgeführten Abkürzungen verwendet werden.

- MPTP = 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin.HCl
 DA = Dopamin
 n = Anzahl der Tiere
 35 i.p. = intraperitoneal
 p.o. = oral

Verbindungen:

- 40 1 1-[2'-(bis-4''-(Fluor)-phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-[prop-2''-enyl]-piperazin,
 2 1-[2'-(4''-(Fluor)-phenyl)-(phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-[prop-2''-enyl]-piperazin,
 3 1-[2'-(4''-(Chlor)-phenyl)-(4''-(fluor)-phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-[prop-2''-enyl]-piperazin,
 4 1-[2'-(4''-(Brom)-phenyl)-(4''-(fluor)-phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-[prop-2''-enyl]-piperazin,
 5 1-[2'-(bis-4''-(Chlor)-phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-[prop-2''-enyl]-piperazin,
 45 6 1-[2'-(3'',4''-Di-(chlor)-phenyl)-(phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-[prop-2''-enyl]-piperazin,
 7 1-[2'-(1''-bis-4''-(Fluor)-phenyl)-äthoxy]-äthyl]-4-[prop-2''-enyl]-piperazin,
 8 1-[2'-(bis-4''-(Fluor)-phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-[prop-2''-enyl]-piperazin,
 9 1-[2'-(bis-4''-(Fluor)-phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-[2''-(methyl)-prop-2''-enyl]-piperazin.

Aus der folgenden Tabelle ist ersichtlich, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I bei ihrer Verabreichung vor der Behandlung mit MPTP oral und/oder intraperitoneal die neurotoxische Wirkung des MPTP ganz oder doch zum großen Teil kompensieren. Deshalb sind die erfindungsgemäßen Verbindungen ein wertvolles therapeutisches Mittel zur Behandlung aller Krankheitsbilder, die auf die Degeneration des dopaminerigen Systems oder seine aus anderen Gründen eingetretene Hypofunktion zurückzuführen sind.

EP 0 243 903 B1

Tabelle

5	Nr. der Verbin- dung	O,1 mMol/kg Applikations- weise	Hemmung der durch MPTP induzierten DA-Verringe- rung, %	i.p.	p.o.	n
10	1	i.p.	98		100	je 7
15	2			p.o.	100	
20	3	i.p.	100			7
25	4	i.p.	100			7
30	5	i.p.	100			7
35	6	i.p.	100		98	je 7
40	7	i.p.	89			7
45	8			p.o.	94	7
50	9			p.o.	95	7
55	Trihexyphenidyl					
60	HCl					
65	i.p.					
70	7					

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zu Arzneimittelpräparaten formuliert werden, die zur oralen, rektalen oder parenteralen Applikation geeignet sind. Zur oralen Verabreichung werden zum Beispiel Tabletten, Dragees, Kapseln hergestellt, wobei als Füllstoffe zum Beispiel Milchzucker oder Stärke und als Binde- und Granuliermittel zum Beispiel Gelatine, Carboxymethylcellulose-Na, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Stärkekleister verwendet werden. Als Sprengmittel kommen in erster Linie Kartoffelstärke oder mikrokristalline Cellulose in Frage, jedoch können auch Ultraamylopektin und Formaldehydkasein verwendet werden. Als Antihalt- und Gleitmittel kommen Talk, kolloidale Kieselsäure, Stearin, Calcium- und Magnesiumstearat zur Verwendung.

35 Die Tabletten können zum Beispiel durch nasses Granulieren und anschließendes Pressen hergestellt werden. Das Gemisch aus Wirk- und Trägerstoffen sowie gegebenenfalls ein Teil des Sprengmittels wird mit der wäßrigen, alkoholischen oder wäßrig-alkoholischen Lösung des Bindemittels in einer geeigneten Vorrichtung granuliert und das Granulat getrocknet. Der Rest des Sprengmittels sowie die Gleitmittel und übrigen Hilfsstoffe werden dem trockenen Granulat zugemischt, und die fertige Mischung wird zu Tabletten gepreßt. Zur Erleichterung der Dosierung können die Tabletten mit Teilungsmarken versehen sein. Die Tabletten können auch durch unmittelbares Verpressen des Wirk- und Hilfsstoffgemisches hergestellt werden. Gewünschtenfalls können die Tabletten mit einem Überzug versehen werden, der die üblichen Schutz-, Geschmacks- beziehungsweise Farbstoffe, zum Beispiel Zucker, Cellulosederivate (Methyl- oder Äthylcellulose, Carboxymethylcellulose-Na), Polyvinylpyrrolidon, Calciumphosphat, Calciumcarbonat, Lebensmittelfarbstoffe, Lebensmittelfarblacke, Aromastoffe, Eisenoxydpigmente enthält. Zur Herstellung von Kapseln wird das Gemisch aus Träger- und Wirkstoffen in Kapseln gefüllt.

40 Zur rektalen Anwendung werden Suppositorien hergestellt. Diese enthalten außer dem Wirkstoff eine Trägermasse, sog. Adeps pro suppositorio. Diese Masse besteht aus pflanzlichen Fetten, zum Beispiel gehärteten pflanzlichen Fetten, den Triglyceriden der Fettsäuren mit 12-18 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise wird die Masse der Markenbezeichnung Witepsol® verwendet. Der Wirkstoff wird in der geschmolzenen Trägermasse homogen verteilt, und aus der Masse werden Suppositorien gegossen.

45 Zur parenteralen Applikation werden Injektionslösungen hergestellt. Dazu werden die Wirkstoffe, gegebenenfalls zusammen mit Lösungsvermittlern wie Polyoxyäthylensorbitan-monolaurat, -monool at od r -monostearat (Tw en® 20, Tween® 60, Tween® 80) in destilliertem Wasser und/oder organischen Lösungsmitteln, zum Beispiel Glykoläthern, gelöst. Die Injektionslösung kann darüber hinaus noch unterschied-

EP 0 243 903 B1

liche Hilfsstoffe, zum Beispiel Konservierungsmittel, wie Benzylalkohol, p-Oxybenzoësäuremethyl- oder -propylester, Benzalkoniumchlorid oder Phenylmercuriborat, ferner Antioxydantien, zum Beispiel Ascorbinsäure, Tocopherol, Natriumpyrosulfat und gegebenenfalls zum Binden von Metallspuren geeignete Komplexbildner wie Äthylendiamin-tetraacetat, zum Einstellen des pH-Wertes und zum Puffern dienende Stoffe,
 5 Lokalanästhetika, zum Beispiel Lidocain, enthalten. Die Injektionslösungen werden vor dem Abfüllen in Ampullen filtriert, die gefüllten Ampullen werden sterilisiert.

Die tägliche Dosis hängt vom Zustand des Patienten und der Schwere des zu behandelnden Leidens ab und beträgt für Erwachsene im Falle oraler Verabreichung 5-200 mg.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch die folgenden Beispiele näher
 10 veranschaulicht.

Beispiel 1

1-{2'-[bis-(4''-(Fluor)-phenyl)-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazindihydrochlorid

2,4 g einer 50 %igen ölichen Dispersion von Natriumhydrid und 11,0 g 4,4'-Difluorbenzhydrol werden in 60 ml wasserfreiem Toluol suspendiert. Die Suspension wird unter Rühren, in einer Argonatmosphäre 15 Minuten lang am Rückfluß gekocht und dann mit der Lösung von 9,4 g 1-(2-Chloräthyl)-4-(2-propenyl)-
 20 piperazin in 70 ml wasserfreiem Toluol versetzt. Das Gemisch wird weitere 2 Stunden lang am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten mit 40 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser chloridfrei gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Eindampfen unter verminderter Druck zurückbleibende Rückstand wird mit einem Gemisch aus Benzol und Methanol als Elutionsmittel an
 25 einer Silikagelsäule gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand wird in wasserfreiem Isopropanol gelöst und durch Zusatz ätherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gebildet, das bei 189-191 °C schmilzt.

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O (Base)					
30	berechnet, %:	C 70,94	H 7,04	F 10,20	N 7,52;
	gefunden, %:	C 70,77	H 7,11	F 10,40	N 7,63.

Beispiel 2

1-{2'-(4''-(Chlor)-phenyl)-(4'''-(fluor)-phenyl)-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazindihydrochlorid

Ein Gemisch aus 18,0 g 2-[(4-Chlorphenyl)-(4-fluorphenyl)-methoxy]-äthylchlorid, 6,3 g 1-Allylpiperazin, 8,3 g wasserfreiem, pulverförmigem Kaliumcarbonat, 0,83 g Kaliumjodid und 170 ml Methylisobutylketon wird unter Rühren 15 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne eingedampft und der Rückstand in wasserfreien Äther aufgenommen. Aus der ätherischen Lösung wird durch Zusatz ätherischer Salzsäure das Dihydrochlorid ausgefällt. Schmelzpunkt: 199-200 °C.
 45

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₆ ClF ₂ N ₂ O (Base)					
50	berechnet, %:	C 67,94	H 6,74	Cl 9,12	F 4,89
	gefunden, %:	C 68,10	H 6,53	Cl 9,30	F 5,10

Auf die beschriebene Weise werden noch die folgenden Verbindungen hergestellt:

- a) 1-{2'-(3''-(Nitro)-4''-(1''-/prop-2'''-enyl)-piperazin-4'''-yl)-phenyl}-
 55 55 chlorid und 1-(2-Propenyl)-piperazin;

EP 0 243 903 B1

Elementaranalyse für C ₂₉ H ₃₉ N ₅ O ₃ (Base)				
berechnet, %:	C 68,88	H 7,77	N 13,85;	
gefunden, %:	C 68,67	H 7,84	N 13,97.	

5

- b) 1-{2'-(4''-(Chlor)-phenyl)-4'''-(fluor)-phenyl}-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-inyl}-piperazindihydrochlorid,
Schmelzpunkt: 186-188°C, aus 2-[(4-Chlorphenyl)-(4-fluorphenyl)-methoxy]-äthylchlorid und 1-(2-Propinyl)-
piperazin;

10

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₄ ClFN ₂ O (Base)					
berechnet, %:	C 68,29	H 6,25	Cl 9,16	F 4,91	N 7,24;
gefunden, %:	C 68,47	H 6,38	Cl 9,00	F 4,77	N 7,32.

15

- c) 1-{2'-(3'',4''-Di-(chlor)-phenyl)-(phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-inyl}-piperazindihydrochlorid,
Schmelzpunkt: 201-203 °C, aus 2-[(3,4-Dichlorophenyl)-phenylmethoxy]-äthylbromid und 1-(2-Propinyl)-
piperazin;

25

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O (Base)				
berechnet, %:	C 65,51	H 6,00	Cl 17,58	N 6,95;
gefunden, %:	C 65,60	H 6,11	Cl 17,33	N 7,13.

30

- d) 1-{2'-(4''-(Brom)-phenyl)-(4'''-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-inyl}-piperazindihydrochlorid,
Schmelzpunkt: 179-181°C, aus 2-[(4-Bromphenyl)-(4-(fluor-phenyl)-methoxy]-äthylbromid und 1-(2-Propinyl)-
piperazin;

35

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₄ BrFN ₂ O (Base)					
berechnet, %:	C 61,26	H 5,61	Br 18,53	F 4,40	N 6,49;
gefunden, %:	C 61,17	H 5,83	Br 18,44	F 4,61	N 6,40.

40

- e) 1-{2'-(4''-(Fluor)-phenyl)-(phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-inyl}-piperazindihydrochlorid, Schmelz-
punkt: 186-187 °C, aus 2-[(4-Fluorphenyl)-phenylmethoxy]-äthylchlorid und 1-(2-Propinyl)-piperazin;

45

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₅ FN ₂ O (Base)				
berechnet, %:	C 74,97	H 7,15	F 5,39	N 7,95;
gefunden, %:	C 75,21	H 7,34	F 5,55	N 7,79.

50

- f) 1-{2'-(bis-(4''-(Chlor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-inyl}-piperazindihydrochlorid, Schmelzpunkt:
194-196 °C, aus 2-[bis(4-Chlorphenyl)-methoxy]-äthyltosylat und 1-(2-Propinyl)-piperazin;

55

EP 0 243 903 B1

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O (Base)				
berechnet, %:	C 65,51	H 6,00	Cl 17,58	N 6,95;
gefunden, %:	C 65,69	H 5,87	Cl 17,45	N 6,84.

5

Beispiel 3

10 1-{2'-[1''-(2'',5''-Di-(methyl)-phenyl)-1''-(phenyl)-propoxy]-äthyl}-4-(prop-2'''-enyl)-piperazindihydrofumarat

Zu einem Gemisch aus 10,6 g 1-{2-[1-(2,5-Dimethylphenyl)-1-phenylpropoxy]-äthyl}-piperazin und 4,6 g wasserfreiem, pulverförmigem Kaliumcarbonat in 90 ml wasserfreiem Benzol werden unter schwachem Sieden 3,6 g Allylbromid in 10 ml Benzol tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch eine Stunde lang gekocht und dann mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird in wasserfreiem Äthanol gelöst und mit äthanolischer Fumarsäurelösung behandelt. Das ausfallende Salz wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Es schmilzt bei 202-204 °C.

20

Elementaranalyse für C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O (Base)				
berechnet, %:	C 79,54	H 9,24	N 7,14;	
gefunden, %:	C 79,31	H 9,28	N 7,30.	

25

Beispiel 4

1-{2'-(Di-(phenyl))-methoxy]-äthyl}-4-{1''-(oxo)-prop-2''-enyl}-piperazinhydrochlorid

30 Zu der Lösung von 7,2 g 1-{2-(Di-(phenyl))-methoxy]-äthyl}-piperazin und 4,2 g Triäthylamin in 80 ml 1,2-Dichloräthan wird bei 10°C tropfenweise die Lösung von 2,2 g Acrylsäurechlorid in 10 ml 1,2-Dichloräthan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 Minuten lang gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol gelöst und mit ätherischer Salzsäure zum Hydrochlorid umgesetzt. Das Salz wird abgetrennt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.: 189-190°C.

Durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe wird in analoger Weise die folgende Verbindung hergestellt:

1-{2'-(Di-(phenyl))-methoxy]-äthyl}-4-{1''-(oxo)-prop-2''-enyl}-piperazinhydrochlorid.

40 1-{2'-(Di-(phenyl))-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2''-enyl}-piperazindihydrochlorid (physikalische Daten s. Beispiel 9).

Beispiel 5

45 1-{2'-[1''-bis-(4''-(Fluor)-phenyl)-äthoxy]-äthyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazindihydrochlorid

Zu 20 ml einer 1,5 molaren, mit Tetrahydrofuran bereiteten Lösung von 4-Fluorphenyl-magnesiumbromid wird in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren die Lösung von 4,6 g 4'-Fluoracetophenon in 10 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde lang gekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Zu diesem die Ausgangssubstanz [1-bis-(4'-(Fluor)-phenyl)-äthoxy]-magnesiumbromid enthaltenden Reaktionsgemisch wird die Lösung von 5,7 g 1-(2-Chloräthyl)-4-(2-propenyl)-piperazin in 45 ml wasserfreiem Xylol zugegeben und weitere 3 Stunden lang gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf Wasser gegossen, die organische Phase wird abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit 2x25 ml Xylol extrahiert. Dann wird die saure wäßrige Lösung mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wird unter Verwendung eines im Volumenverhältnis 98:2 bereit ten Gemisches aus Chloroform und Methanol an ein r Silikagelsäule gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen werden unter verminderter Druck eingedampft. Das Hydrochlorid wird mit ätherisch r Salzsäure ausgefällt, abfiltriert und

EP 0 243 903 B1

getrocknet. Schmp.: 187-189,5 °C.

Elementaranalyse für C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₂ O (Base)					
	berechnet, %:	C 71,47	H 7,30	F 9,83	N 7,25;
	gefunden, %:	C 71,60	H 7,37	F 9,75	N 7,30.

10 Beispiel 6

1-{2'-[bis-(4''-(Chlor)-phenyl)-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazindihydrochlorid

15 8,5 g 1-(2-Propenyl)-4-(2-hydroxyäthyl)-piperazin werden in 30 ml Methanol mit 2,7 g Natriummethylat umgesetzt, dann wird das Methanol aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml Toluol versetzt und durch azeotrope Destillation von Methanolspuren befreit (etwa 20 ml Destillat werden genommen). Dann wird dem Gemisch unter schwachem Sieden am Rückfluß tropfenweise die Lösung von 14,1 g 4,4'-Dichlorbenzhydrylchlorid in 30 ml wasserfreiem Toluol zugesetzt. Das Gemisch wird weitere 4 Stunden lang gekocht und nach dem Abkühlen mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird in wasserfreiem Äther gelöst und die Lösung mit ätherischer Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Dihydrochlorid wird aus einem Methanol-Äther-Gemisch umkristallisiert und schmilzt dann bei 218,5-220 °C.

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O (Base)					
	berechnet, %:	C 65,18	H 6,47	Cl 17,49	N 6,91;
	gefunden, %:	C 65,31	H 6,52	Cl 17,29	N 6,83.

30 Beispiel 7

Ein entsprechendes Benzhydrylchlorid-Derivat und ein 4-Alkenyl-(ω -hydroxyalkyl)-piperazin-Derivat werden unter Stickstoffatmosphäre auf 160-170°C erwärmt und für 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen. 35 Dann wird das Reaktionsgemisch auf 90-100°C gekühlt, mit Wasser versetzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wird in wasserfreiem Äthanol gelöst und aus der Lösung mit ätherischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt. Es wird mit Äther gewaschen und dann getrocknet.

40 Durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe werden auf die in den Beispielen 6 und 7 beschriebene Weise die folgenden Verbindungen hergestellt (R₅ = H, n = 2, R₆ = 2-Propenyl):

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Salz	Schmp. °C	
45	b)	H	2-Cl	H	4-F	2HCl	207-209
	c)	4-CF ₃	H	H	4-F	2HCl	198-200
	d)	4-Cl	3-Cl	H	H	2HCl	200-202
	e)	4-F	H	3-C ₂ H ₅ O	4-OH	2HCl	156-158
	f)	H	3-CF ₃	H	4-F	2HCl	192-193
50	g)	H	2-CH ₃	H	4-F	2HCl	199-201
	h)	4-F	H	4-Benzylxy	H	2-Maleat	172-174
	i)	4-Br	H	H	4-F	2HCl	197-198,5
	j)	H	H	3-CF ₃	H	2-Maleat	171-172

55

Beispiel 8

a) 1-{2'-[bis-(4''-(Fluor)-phnyl)-methoxy]-äthyl}-4-{2'''-(methyl)-prop-2'''-enyl}-piperazindihydrochlorid

EP 0 243 903 B1

Ein Gemisch aus 6,6 g 1-[2-[bis(4-Fluorphenyl)-methoxy]-äthyl]-piperazin, 3,0 g pulverisiertem wasserfreiem Kaliumcarbonat, 2,0 g 3-Chlor-2-methylprop-1-n und 70 ml wasserfreiem Aceton wird unter Röhren 6 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Dann wird das Aceton unter verminderterem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an einer Silikagelsäule unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Das Dihydrochlorid wird mit ätherischer Salzsäure ausgefällt, es schmilzt bei 197-199 °C.

Aus der Hydrochlorid wird die Base mit verdünntem wäßrigem Ammoniak freigesetzt.

10

Elementaranalyse für C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₂ O (Base)				
berechnet, %:	C 71,48	H 7,30	F 9,83	N 7,25;
gefunden, %:	C 71,60	H 7,35	F 9,74	N 7,33.

15

Beispiel 9

20

1-{2'-(Di-phenyl)-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2"-enyl}-piperazindihydrochlorid

25

16,7 g 1-[2-(Diphenylmethoxy)-äthyl]-4-(2-propinyl)-piperazin und 0,4 g Zinkacetat-dihydrat werden in einem Gemisch aus 170 ml Methanol und 10 ml Piperidin gelöst und in Gegenwart von 3,0 g Raneynickel unter atmosphärischem Druck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Benzol gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wird an einer Silikagelsäule mit einem im Verhältnis 98:2 bereiteten Gemisch aus Chloroform und Methanol chromatographisch gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen werden mit ätherischer Salzsäure versetzt, worauf das bei 204-206 °C schmelzende Dihydrochlorid ausfällt.

30

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O				
berechnet, %:	C 78,53	H 8,39	N 8,33;	
gefunden, %:	C 78,67	H 8,29	N 8,35.	

35

Beispiel 10

40

1-{2'-[bis(4''-(Fluor)-phenyl)-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazindihydrochlorid

45

Ein Gemisch aus 33,2 g 1-[2-[bis(4-Fluorphenyl)-methoxy]-äthyl]-piperazin, 15,5 g wasserfreiem, pulverisiertem Kaliumcarbonat, 13,1 g einer mit Toluol bereiteten 80 %igen Propargylbromidlösung und 330 ml wasserfreiem Aceton wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und dann unter verminderterem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Das Produkt wird an einer Silikagelsäule mit Chloroform gereinigt. Die Base wird in Äther gelöst und mit ätherischer Salzsäure zum Dihydrochlorid umgesetzt. Schmp.: 187-188 °C.

50

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₄ F ₂ N ₂ O (Base)				
berechnet, %:	C 71,33	H 6,53	F 10,26	N 7,56;
gefunden, %:	C 71,41	H 6,47	F 10,12	N 7,58.

55

Durch entsprechende Wahl der Ausgangsstoffe können auf analoge Weise folgende Verbindungen hergestellt werden:

a) 1-{2'-(Di-(phenyl)-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2"-enyl}-piperazindihydrochlorid, Schmp.: 205-206°C,

EP 0 243 903 B1

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O (Bas)				
berechnet, %: gefunden, %:	C 79,00 C 79,20	H 7,84 H 7,78	N 8,38; N 8,19.	

5

b) 1-{2'-[{4''-(Trifluormethyl)-phenyl}-<4''-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin (Öl),

10

Elementaranalyse für C₂₃H₂₄F₄N₂O (Base)

berechnet, %: gefunden, %:	C 65,70 C 65,86	H 5,75 H 5,76	F 18,08 F 18,20	N 6,66; N 6,51.
-------------------------------	--------------------	------------------	--------------------	--------------------

15

Beispiel 11

20

1-{2'-[{4''-(Fluor)-phenyl}-<phenyl>-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazindihydrochlorid

25

Zu der Lösung von 7,9 g 4-Fluorbenzhydrol in 150 ml Toluol werden 12,0 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und die Lösung von 5,1 g 1-(2-Hydroxyäthyl)-4-(2-propenyl)-piperazin in 45 ml Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird gekocht und dabei das gebildete Wasser azeotrop abdestilliert. Nach Ablauf der Reaktion (die dünnenschichtchromatographisch verfolgt wird) wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und dann mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak alkalisch gemacht und dann mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, durch eine Schicht aus 50 g Aluminiumoxyd filtriert und dann eingedampft. Der Rückstand wird in wasserfreiem Äther gelöst und die Lösung mit ätherischer Salzsäure auf pH 2,5-3 angesäuert. Das Dihydrochlorid wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Es schmilzt bei 191-192 °C.

30

35

Elementaranalyse für C ₂₂ H ₂₇ FN ₂ O				
berechnet, %: gefunden, %:	C 74,55 C 74,41	H 7,68 H 7,73	F 5,36 F 5,41	N 7,90; N 7,88.

Beispiel 12

40

Aus den erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Beispiel die folgenden Arzneimittelpräparate hergestellt werden:

45

50 g Wirkstoff, 92 g Lactose, 40 g Kartoffelstärke, 4 g Polyvinylpyrrolidon, 6 g Talk, 1 g Magnesiumstearat, 1 g kolloidales Siliziumdioxyd (Aerosil) und 6 g Ultraamylopektin werden miteinander vermischt, naß granuliert und dann zu Tabletten des Gewichtes von 200 mg verpreßt.

Wirkstoff: 1-{2'-[bis-{4''-(Fluor)-phenyl}-methoxy]-äthyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazindihydrochlorid

50

Dragees

55

Die auf die beschriebene Weise hergestellten Tabletten werden mit einer aus Zucker und Talk bestehenden Schicht überzogen und dann mit einem Gemisch aus Bienenwachs und Carnaubawachs poliert.

Gewicht eines Dragees: 250 mg

Patentansprüche

EP 0 243 903 B1

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine und -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I

5

10

15

20

25

30

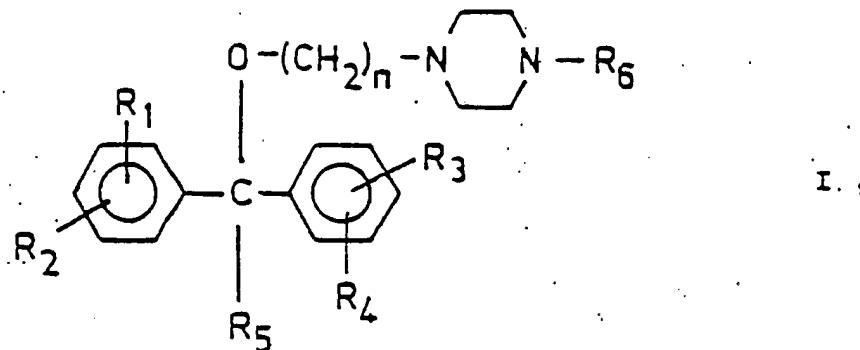
35

40

45

50

55



worin

R₁, R₂, R₃ und R₄ unabhängig voneinander für Wasserstoffatome, Halogenatome, Trihalogenmethylreste, C₁-C₄-Alkylreste, C₁-C₄-Alkoxyreste, Nitrogruppen, Hydroxygruppen, 1-(Prop-2'-enyl)-piperazin-4-ylreste oder Phenyl-C₁-C₄-alkoxyreste stehen,

R₅ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en) bedeutet,

R₆ ein Alkenyl- oder Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist und gleich 2 oder 3 ist;

sowie ihre Säureadditionssalze, quaternären Salze und optisch aktiven Isomere und Solvate.

2. Piperazine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das (die) Halogenatom(e) und/oder die Halogenatome des (der) Trihalogenmethylreste(s) von R₁, R₂, R₃ und/oder R₄ Fluor, Chlor und/oder Brom ist (sind).
3. Piperazine nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der (die) C₁-C₄-Alkylrest(e), C₁-C₄-Alkoxyrest(e) und/oder der Alkylteil des (der) Phenyl-C₁-C₄-Alkoxyreste(s) von R₁, R₂, R₃ und/oder R₄ - [ein] C₁- oder C₂-Rest(e) ist (sind).
4. Piperazine nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R₅ ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist.
5. Piperazine nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R₅ ein Alkenyl- oder Alkinylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen ist.
6. Piperazine nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Phenyl-C₁-C₄-alkoxyrest ein Benzyloxyrest ist.
7. 1-{2'-[bis-4''-(Fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[4''-(Fluor)-phenyl]-
 (phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[4''-(Chlor)-phenyl]-
 (4'''-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[4''-(Brom)-phenyl]-
 (4'''-(fluor)-phenyl)-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[bis-4''-(Chlor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

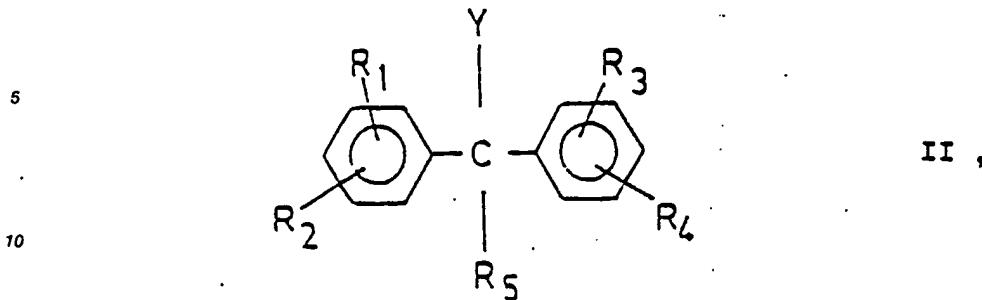
EP 0 243 903 B1

- 1-{2'-(3",4"-Di-(chlor)-phenyl)-<phenyl>-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-[1"-bis<4""-(Fluor)-phenyl>-äthoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 5 1-{2'-[bis<4"-(<Fluor>-phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-[bis<4"-(<Fluor>-phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-{2""-(methyl)-prop-2""-enyl}-piperazin,
- 10 1-{2'-(3"-(<Nitro>-4"-(<1""-[prop-2""-enyl]-piperazin-4""-yl)-phenyl)-<phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-[1"-(<2",5"-Di-(methyl)-phenyl>-1"-<phenyl>-propoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 15 1-{2'-(Di-(phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2"-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-(2"-(<Chlor>-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-(4"-(<Trifluormethyl>-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 20 1-{2'-(2"-(<Methyl>-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-(3"-(<Äthoxy>-4"-(<hydroxy>-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 25 1-{2'-(3"-(<Trifluormethyl>-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-(3"-(<Trifluormethyl>-phenyl)-<phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 30 1-{2'-(4"-(<Benzyl>oxy)-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-(4"-(<Chlor>-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 35 1-{2'-(4"-(<Fluor>-phenyl)-<phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-(3",4"-Di-(chlor)-phenyl)-<phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2"-enyl}-piperazin,
- 40 1-{2'-[4"-(<Brom>-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 1-{2'-(4"-(<Trifluormethyl>-phenyl)-<4""-(fluor)-phenyl>-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
- 45 8. Verfahren zur Herstellung von Piperazin-Verbindungen nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man,
- a) gegebenenfalls substituierte, Benzhydrole oder ihre Alkoholate der allgemeinen Formel

50

55

EP 0 243 903 B1



worin

R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben

und

Y für eine Hydroxygruppe oder einen Rest der allgemeinen Formel

-OM,

20

M

in welchletzterer
ein Alkalimetallatom oder einen Rest der Formel

- MgHg,

25

Hg

in welchletzterer
ein Halogenatom ist,

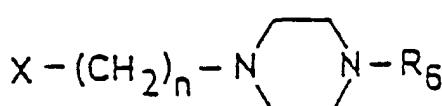
bedeutet,

30

stehet,

mit einer Piperazinverbindung der allgemeinen Formel

35



III ,

40

worin

R₆ und n die in den Ansprüchen 1 oder 5 angegebenen Bedeutungen haben und

X für ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, einen Alkylsulfonyloxyrest oder einen Arylsulfonyloxyrest steht,

45

mit der Einschränkung, daß

X von einer Hydroxygruppe verschieden ist,

wenn Y einen Rest der allgemeinen Formel -OM bedeutet,

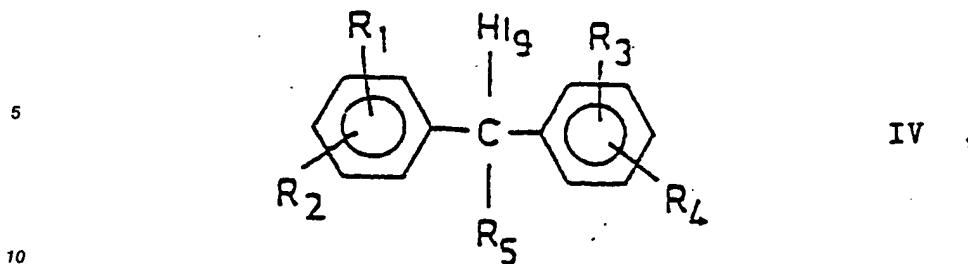
umsetzt, oder,

b) gegebenenfalls substituierte, Benzhydrylhalogenide der allgemeinen Formel

50

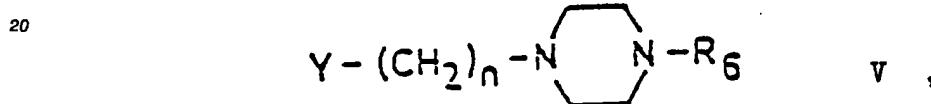
55

EP 0 243 903 B1



worin

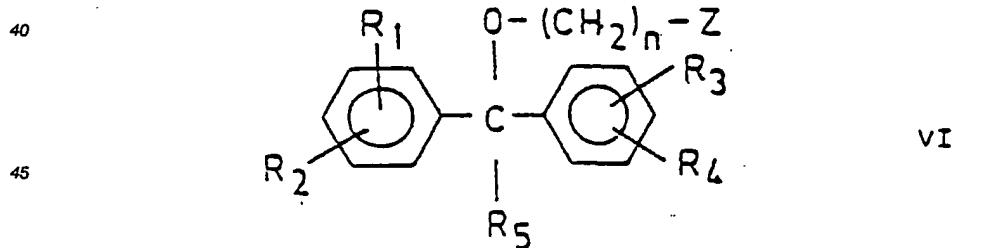
15 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und
 Hlg die obige Bedeutung hat,
 mit einer Piperazinverbindung der allgemeinen Formel oder einem Alkoholat einer solchen



26

worin

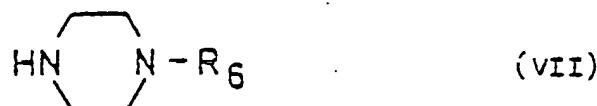
30 R_6 und n die in den Absprüchen 1 oder 5 angegebenen Bedeutungen haben und
 Y für eine Hydroxygruppe oder einen Metalloxyrest der allgemeinen Formel
 $-OM'$,
 M' in welch letzterer
 ein Alkalimetallatom bedeutet,
 steht,
 umsetzt oder;
 c) gegebenenfalls substituierte, Diphenyl-Verbindungen der allgemeinen Formel VI



50 worin

55 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 sowie n die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und
 Z für ein Halogenatom oder einen Alkyl- oder Arylsulfonyloxyrest st ht,
 mit 1-(Alkenyl)- oder 1-(Alkinyl)-Piperazinen der allgemeinen Formel

EP 0 243 903 B1



5

worin

R₆ die in den Ansprüchen 1 oder 5 angegebenen Bedeutungen hat,

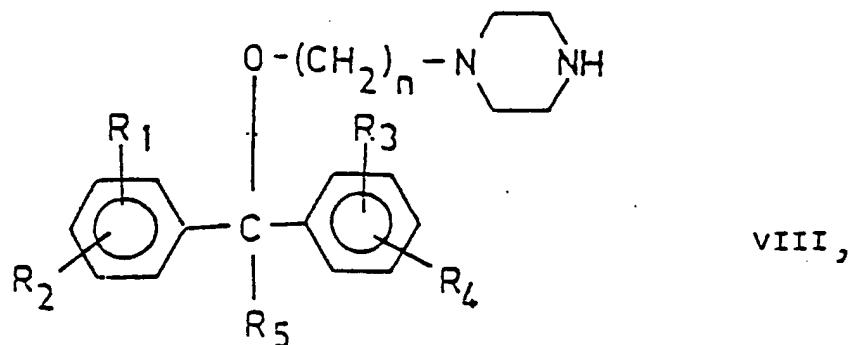
umsetzt oder,

10 d) gegebenenfalls substituierte, 1-{ω-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alk-ω-yl}-piperazine der allgemeinen Formel

15

20

25



worin

R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ sowie n die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben,

30 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z - R₆ IX

worin

35 R₆ die in den Ansprüchen 1 oder 5 angegebenen Bedeutungen hat und

Z die oben angegebene Bedeutung hat,

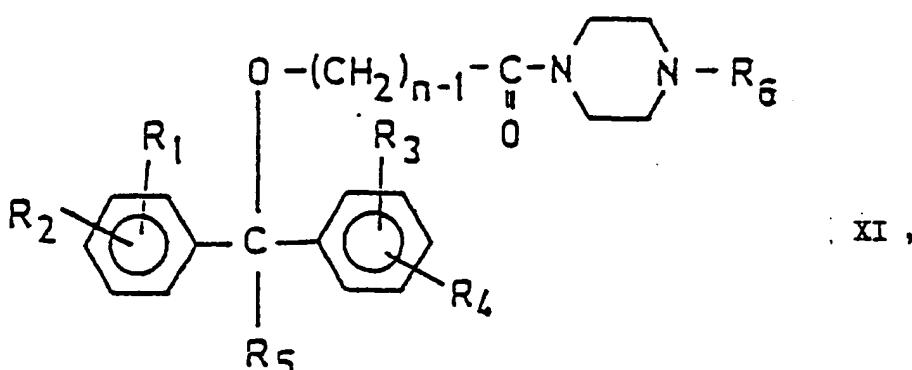
umsetzt oder,

e) gegebenenfalls substituierte 1-{ω-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkanoyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel

40

45

50



55

worin

R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ sowie n die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und

EP 0 243 903 B1

 R_6

für einen Alkenyl- oder Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,

reduziert

sowie in an sich bekannter Weise gegebenenfalls die nach einer der Varianten a) bis e) erhaltenen 1-<{omega}-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren in Säureadditionssalze oder mit Quaternisierungsmitteln in quaternäre Salze überführt und/oder die erhaltenen Säureadditionssalze oder quaternären Salze der 1-<{omega}-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I in die entsprechenden freien 1-<{omega}-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-{alkenyl}-piperazin oder -4-{alkinyl}-piperazinbasen der allgemeinen Formel I oder in andere Säureadditionsalze und/oder quaternäre Salze überführt und/oder gegebenenfalls eine Spaltung der erhaltenen racemischen Piperazine der allgemeinen Formel I oder von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Salzen vornimmt oder eine Racemisierung der entsprechenden optisch aktiven Verbindungen in Stereoisomere durchführt.

15

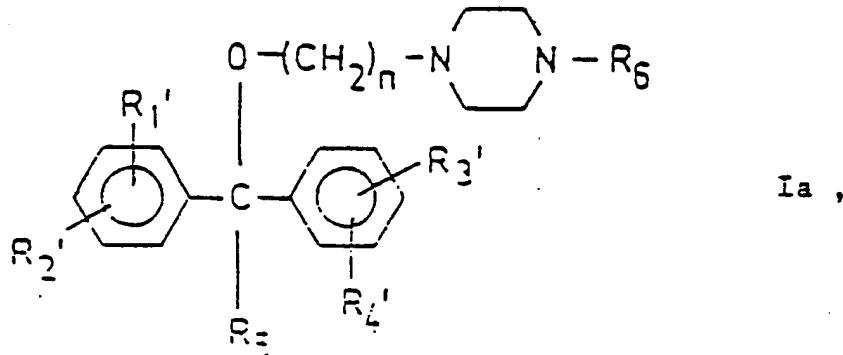
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man gegebenenfalls substituierte, 1-<{omega}-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-{alkenyl}-piperazine der allgemeinen Formel I, bei welchen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_6 sowie n die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und R_6 für einen Alkinylrest steht, zu 1-<{omega}-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-{alkenyl}-piperazinen der allgemeinen Formel I, bei welchen R_6 für einen Alkenylrest steht, reduziert.

20

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man durch 1 oder mehr Benzyloxyrest(e) substituierte 1-<{omega}-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel

25

30



35

40

worin

 R_5 , R_6 und n

die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und

bei mindestens 1 von R_1' , R_2' , R_3' und R_4'

der Phenyl-C1-C4-Alkoxyrest ein Benzyloxyrest ist und

die etwaigen anderen von R_1' , R_2' , R_3' und R_4'

die in den Ansprüchen 1 bis 6 definierte Bedeutungen haben,

zu solchen Piperazinen der allgemeinen Formel I reduziert, bei welchen mindestens 1 von R_1 , R_2 , R_3 und R_4 für eine Hydroxygruppe steht.

50

11. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reduktionsmittel Aluminiumkomplexe verwendet.

55

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man in für die Reaktionsteilnehmer inerten Lösungsmitteln arbeitet.

13. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren Verbindung(en) nach Anspruch 1 bis 7 als Wirkstoff(en), gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren üblich n

EP 0 243 903 B1

pharmazeutischen Träg- r- und/oder Hilfsstoff(en).

14. Verwendung von 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-[alkyl]- und 4-[acyl]-piperazinen der allgemeinen Formel

5

10

15

20

25

30

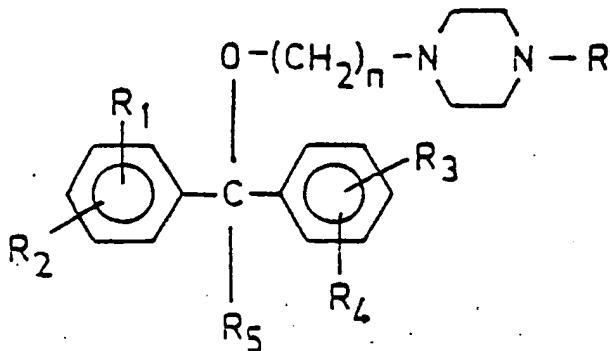
35

40

45

50

55

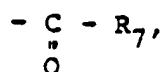


I ,

worin

 R_1 R_2, R_3, R_4 und R_5 R_6

für ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom in der o- oder p-Stellung steht,
Wasserstoff bedeuten und
ein Alkyrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Acylyrest der allgemeinen
Formel

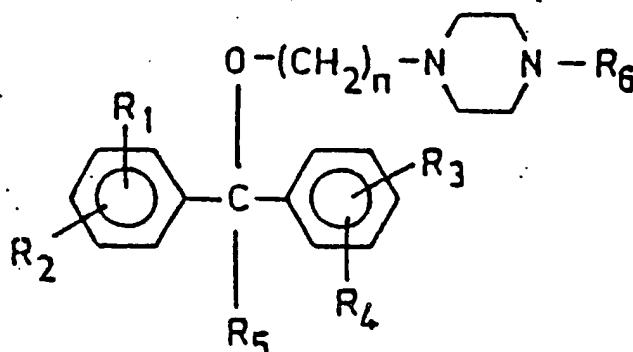


n ist, in welch letzterer R_7 für einen Alkyrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen
steht, und
2 oder 3 ist

zur Herstellung von Arzneimitteln mit dopaminerger Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : AT

1. Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls substituierten, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-[alkenyl]-piperazinen und 4-[alkinyl]-piperazinen der allgemeinen Formel I



I ,

worin

 R_1, R_2, R_3 und R_4

unabhängig voneinander für Wasserstoffatome, Halogenatome, Trihalogenme-
thylreste, C1-C4-Alkyreste, C1-C4-Alkoxyreste, Nitrogrupp n, Hydroxygrup-

EP 0 243 903 B1

pen, 1-(Prop-2'-enyl)-piperazin-4-ylreste oder Phenyl-C₁-C₄-alkoxyreste stehen,

R₅ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen(en) bedeutet,

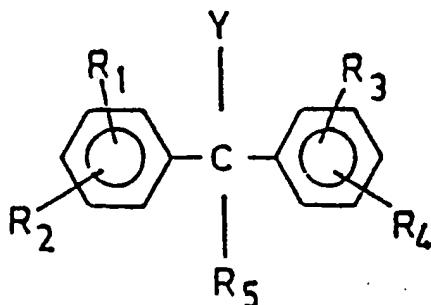
5 R₆ ein Alkenyl- oder Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist und n gleich 2 oder 3 ist;

sowie ihre Säureadditionssalze, quaternären Salze und optisch aktiven Isomere und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man,

a) gegebenenfalls substituierte, Benzhydrole oder ihre Alkoholate der allgemeinen Formel

10

15



II ,

20

worin

25 R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und

Y für eine Hydroxygruppe oder einen Rest der allgemeinen Formel

-OM,

30

M

in welch letzterer
ein Alkalimetallatom oder einen Rest der Formel

- MgHg,

35

Hg

in welch letzterer
ein Halogenatom ist,

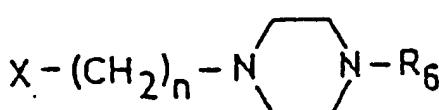
bedeutet,

40

steht,

mit einer Piperazinverbindung der allgemeinen Formel

45



III ,

50

worin

R₆ und n die in den Ansprüchen 1 oder 5 angegebenen Bedeutungen haben und

X für ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, einen Alkylsulfonyloxyrest oder einen Arylsulfonyloxyrest steht,

55

X

mit der Einschränkung, daß

von einer Hydroxygruppe verschieden ist,

wenn Y

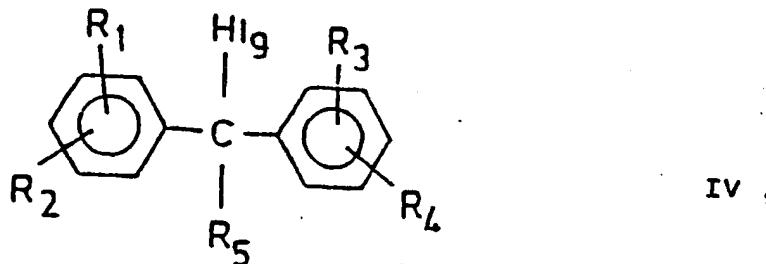
inen Rest der allgemeinen Formel -OM bedeutet,

EP 0 243 903 B1

umsetzt, od r,

b) gegeben nfalls substituierte, Benzhydrylhalogenide der allgemeinen Formel

5



10

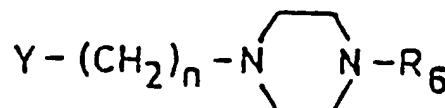
worin

R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und

Hlg die obige Bedeutung hat,

mit einer Piperazinverbindung der allgemeinen Formel oder einem Alkohol einer solchen

25



30

worin

R₆ und n die in den Ansprüchen 1 oder 5 angegebenen Bedeutungen haben und
Y für eine Hydroxygruppe oder einen Metalloxyrest der allgemeinen Formel

-OM',

35

in welchletzterer

M' ein Alkalimetallatom bedeutet,

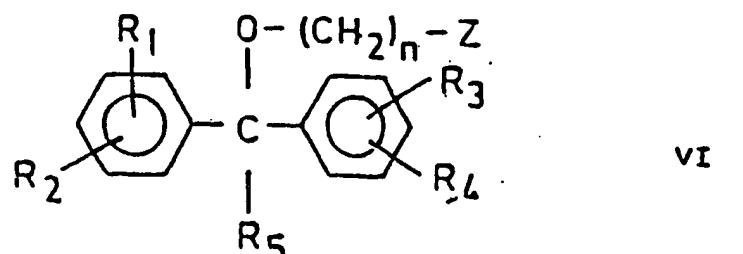
steht,

40

umsetzt oder;

c) gegebenenfalls substituierte, Diphenyl-Verbindungen der allgemeinen Formel VI

45



50

worin

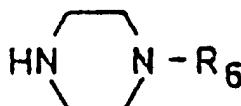
R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ sowie n di in den Ansprüch n 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und

Z für ein Halogenatom oder einen Alkyl- oder Arylsulfonyloxyrest steht,

EP 0 243 903 B1

mit 1-(Alkenyl)- oder 1-(Alkinyl)-Piperazinen der allgemeinen Formel

5



(VII)

10

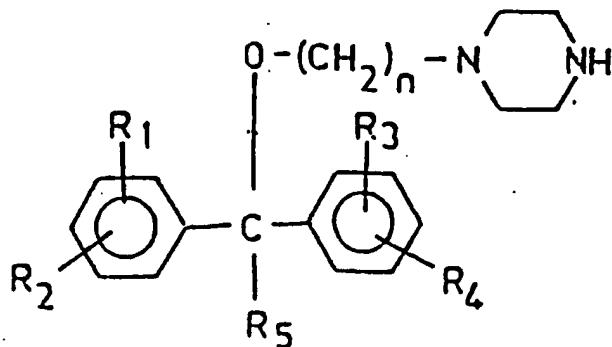
worin

R₆ die in den Ansprüchen 1 oder 5 angegebenen Bedeutungen hat,
umsetzt oder,

d) gegebenenfalls substituierte, 1-{ω-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alk-ω-yl}-piperazine der allgemeinen Formel

15

20



VIII,

25

30

worin

R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ sowie n die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

35

Z-R₆ IX

worin

R₆ die in den Ansprüchen 1 oder 5 angegebenen Bedeutungen hat und
Z die oben angegebene Bedeutung hat,

40

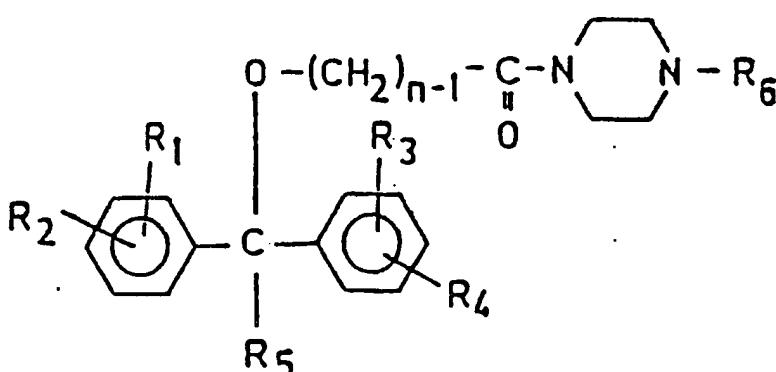
umsetzt oder,

e) gegebenenfalls substituierte, 1-{ω-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkanoyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel

45

50

55



XI,

EP 0 243 903 B1

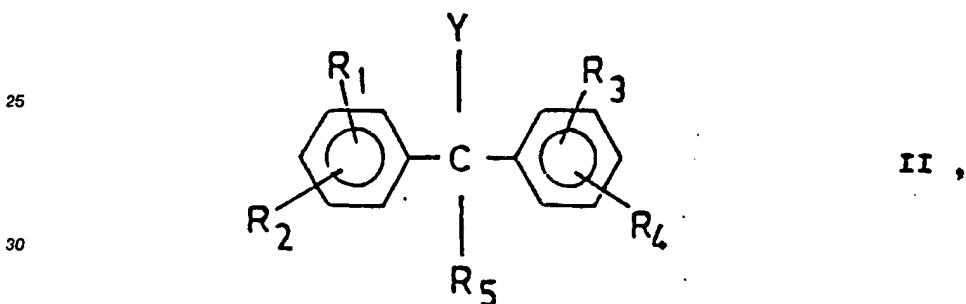
worin

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 sowie n die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und
 R_6 für einen Alkenyl- oder Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen steht,

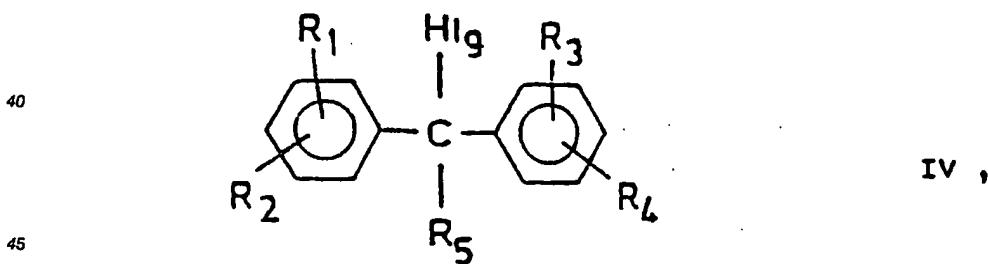
reduziert

sowie in an sich bekannter Weise gegenenfalls die nach einer der Varianten a) bis e) erhaltenen 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren in Säurenadditionssalze oder mit Quaternisierungsmitteln in quaternäre Salze überführt und/oder die erhaltenen Säureadditionssalze oder quaternären Salze der 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I in die entsprechenden freien 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazin oder -4-{alkinyl}-piperazinbasen der allgemeinen Formel I oder in andere Säureadditionssalze und/oder quaternäre Salze überführt und/oder gegebenenfalls eine Spaltung der erhaltenen racemischen Piperazine der allgemeinen Formel I oder von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Salzen vornimmt oder eine Racemisierung der entsprechenden optisch aktiven Verbindungen in Stereoisomere durchführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß man als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrole oder ihre Alkoholate der allgemeinen Formel



35 oder, als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrylhalogenide der allgemeinen Formel

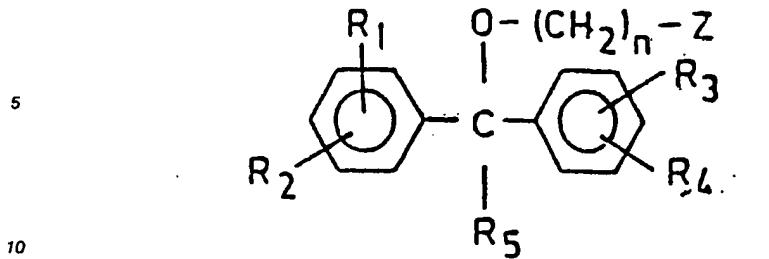


oder, als gegebenenfalls substituierte, Diphenyl-Verbindungen der allgemeinen Formel VI

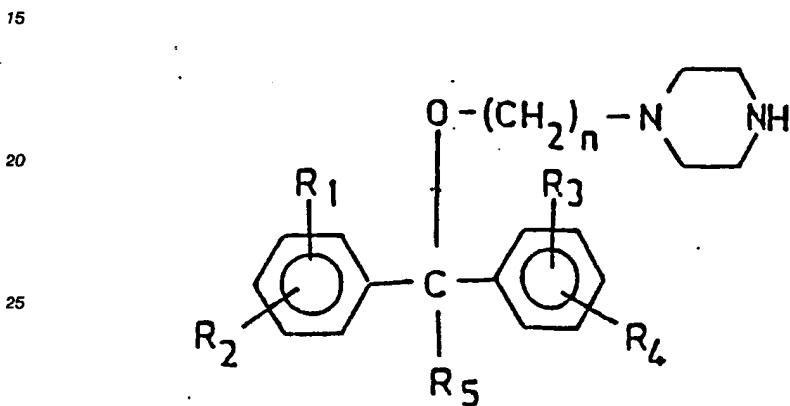
50

55

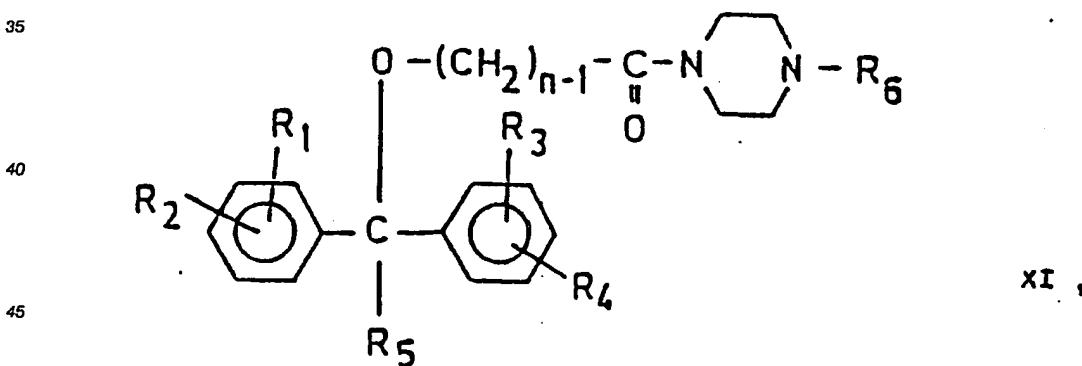
EP 0 243 903 B1



oder als gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alk- ω -yl} -piperazine der allgemeinen Formel



30 oder als gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkanoyl}-4-[alkenyl]-piperazine oder -4-[alkinyl]-piperazine der allgemeinen Formel

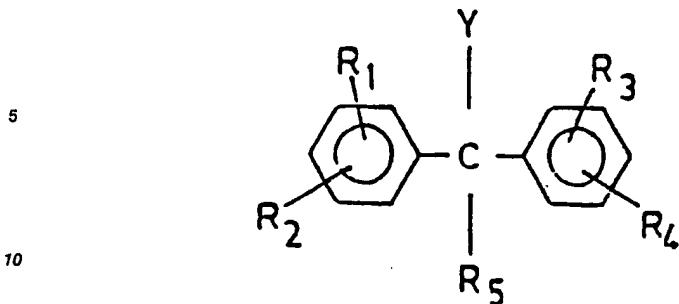


50 solche verwendet, bei welchen das (die) Halogenatom(e) und/oder die Halogenatome des (der) Trihalogenmethylrest(s) von R1, R2, R3 und/oder R4 Fluor, Chlor und/oder Brom ist (sind).

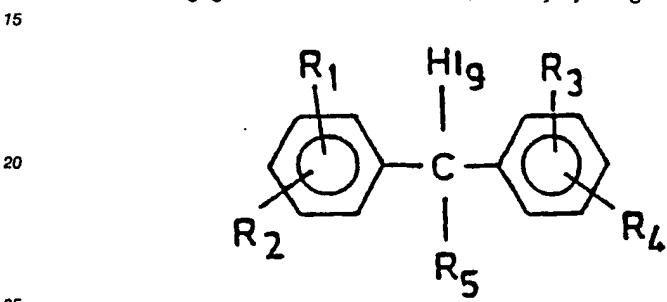
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrole oder ihre Alkoholat der allgemeinen Formel

55

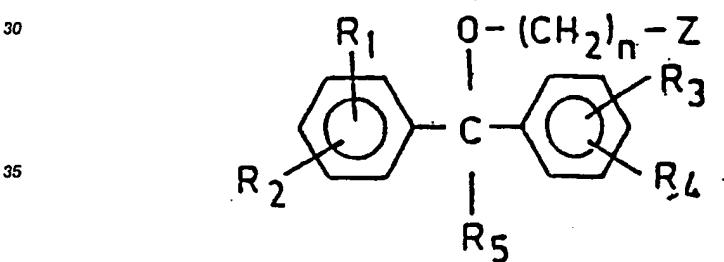
EP 0 243 903 B1



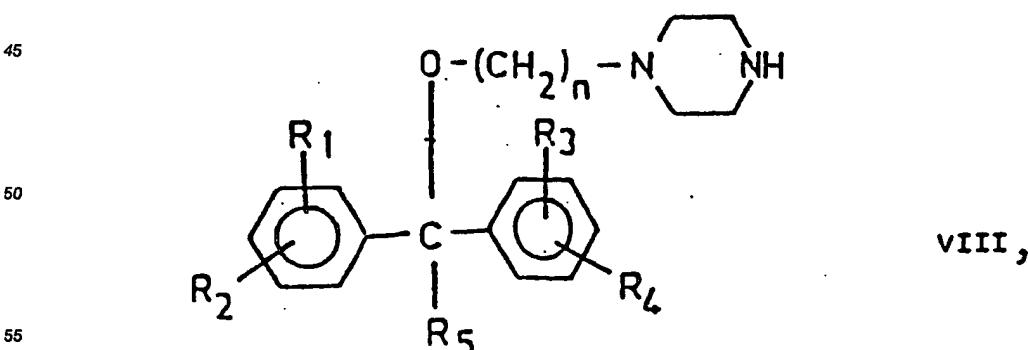
oder, als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrylhalogenide der allgemeinen Formel



oder, als gegebenenfalls substituierte, Diphenyl-Verbindungen der allgemeinen Formel VI



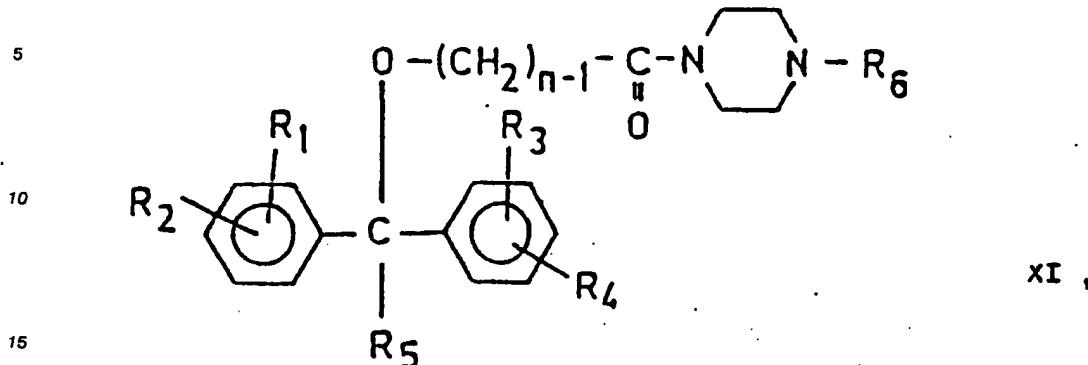
40 oder als gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alk- ω -yl}-piperazine der allgemeinen Formel



oder als gegebenenfalls substituiert, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkanoyl}-4-{alk nyl}-piperazine oder

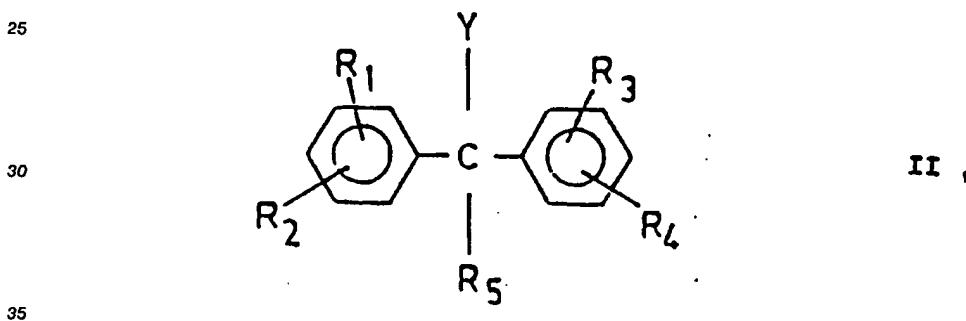
EP 0 243 903 B1

-4-{alkinyl}-pyrazin der allgemeinen Formel

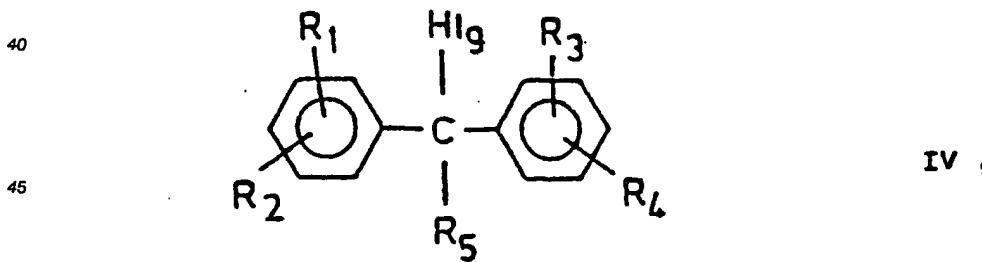


solche verwendet, bei welchen der (die) C₁-C₄-Alkylrest(e), C₁-C₄-Alkoxyrest(e) und (oder der Alkylteil des (der) Phenyl-C₁-C₄-Alkoxyreste(s) von R₁, R₂, R₃ und/oder R₄ (ein) C₁- oder C₂Rest(e) ist (sind).

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrole oder ihre Alkoholate der allgemeinen Formel

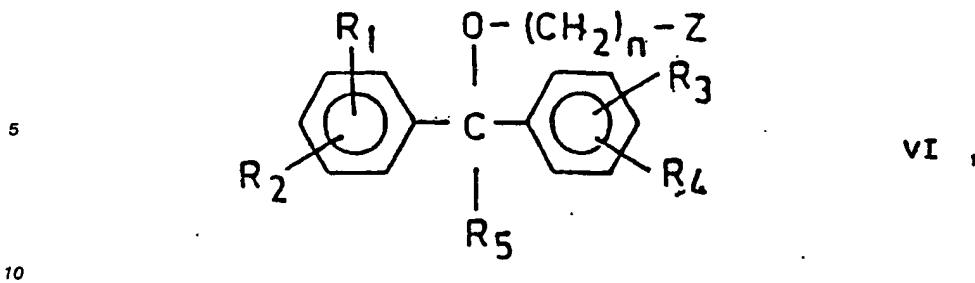


oder, als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrylhalogenide der allgemeinen Formel

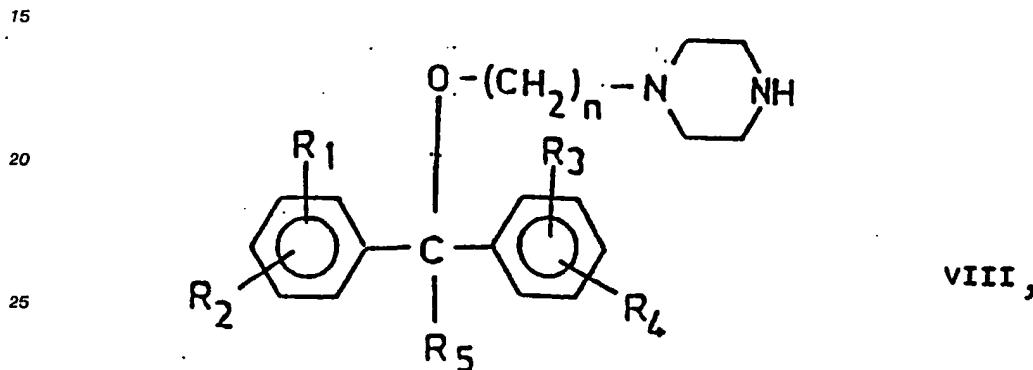


50 oder, als gegebenenfalls substituierte, Diphenyl-Verbindungen der allgemeinen Formel VI

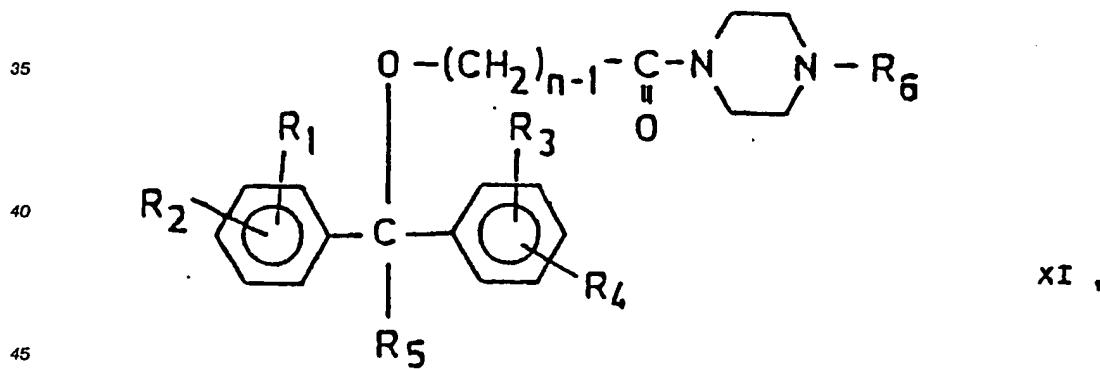
EP 0 243 903 B1



oder als gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alk- ω -y}-piperazine der allgemeinen Formel



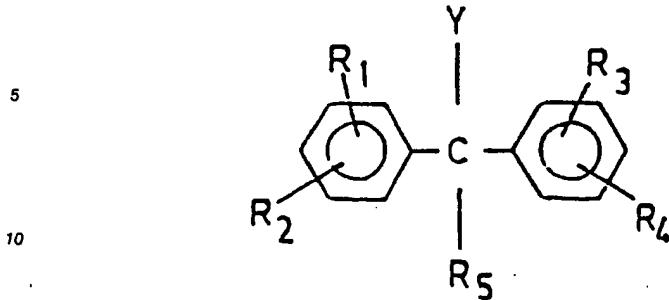
30 oder als gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkanoyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel



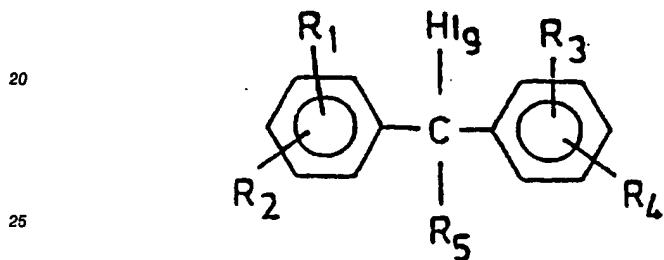
solche verwendet, bei welchen R5 ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist.

50 5. Verfahren nach Anspruch 1-4, dadurch gekennzeichnet daß man als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrole oder ihre Alkoholate der allgemeinen Formel

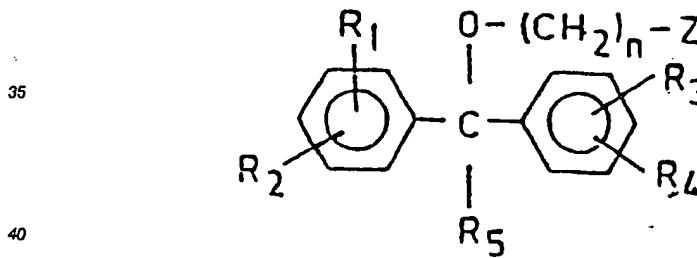
EP 0 243 903 B1



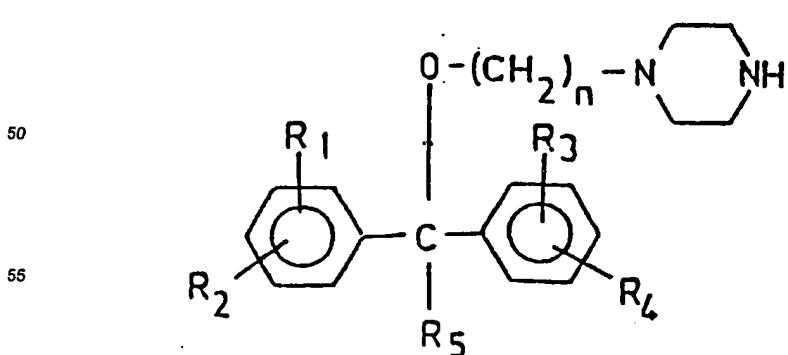
15 oder, als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrylhalogenide der allgemeinen Formel



30 oder, als gegebenenfalls substituierte, Diphenyl-Verbindungen der allgemeinen Formel VI

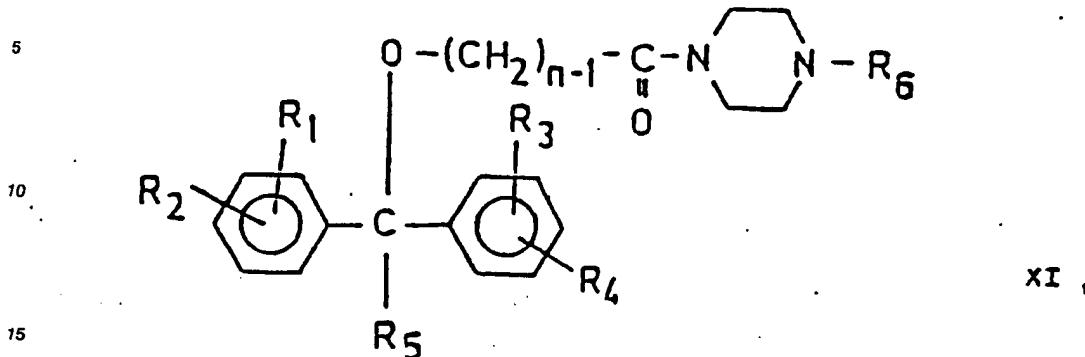


45 oder als gegebenenfalls substituierte, 1-{ω-[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alk-ω-yl}-piperazine der allgemeinen Formel



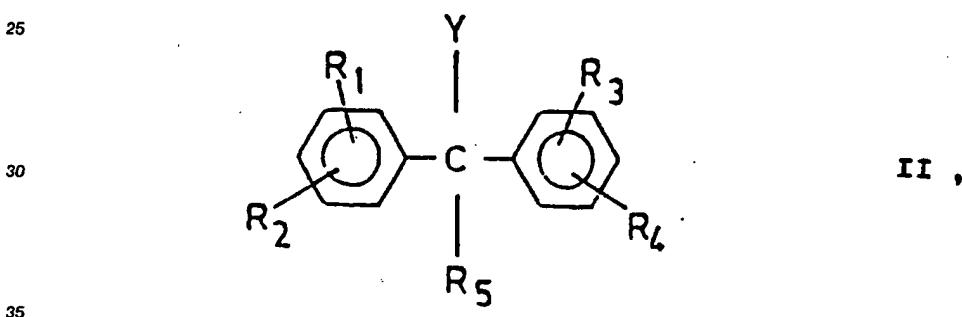
EP 0 243 903 B1

oder als gegebenenfalls substituiert, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkanoyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4{-alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel

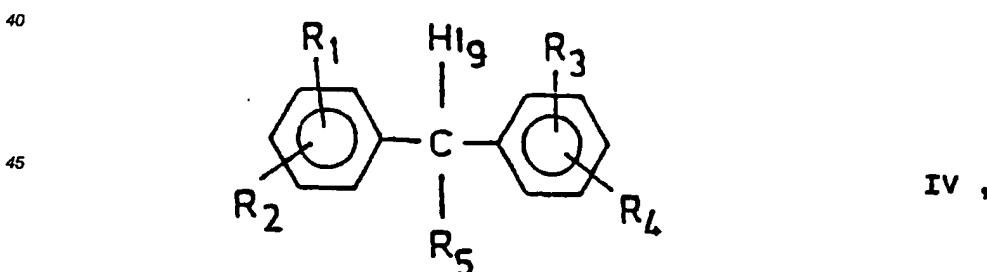


solche verwendet werden, bei welchen R6 ein Alkenyl- oder Alkinylrest mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen ist.

- 20
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrole oder ihre Alkoholate der allgemeinen Formel

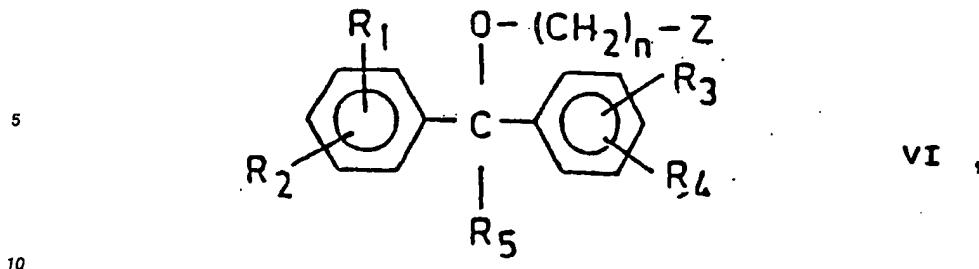


oder, als gegebenenfalls substituierte, Benzhydrylhalogenide der allgemeinen Formel

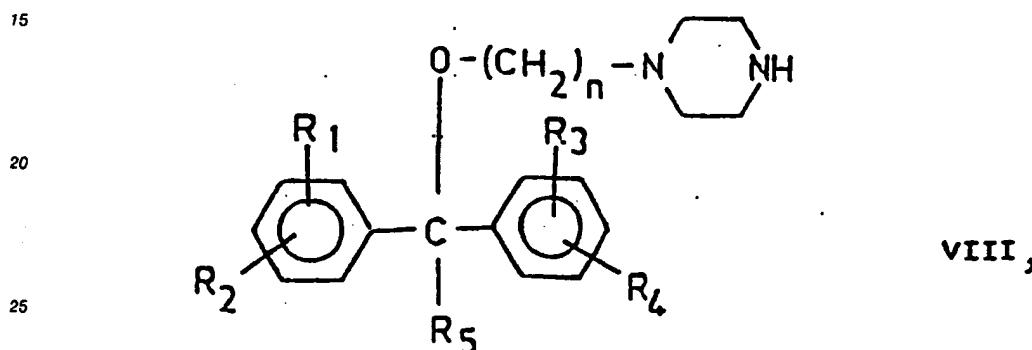


50 oder, als gegebenenfalls substituierte, Diphenyl-Verbindungen der allgemeinen Formel VI

EP 0 243 903 B1



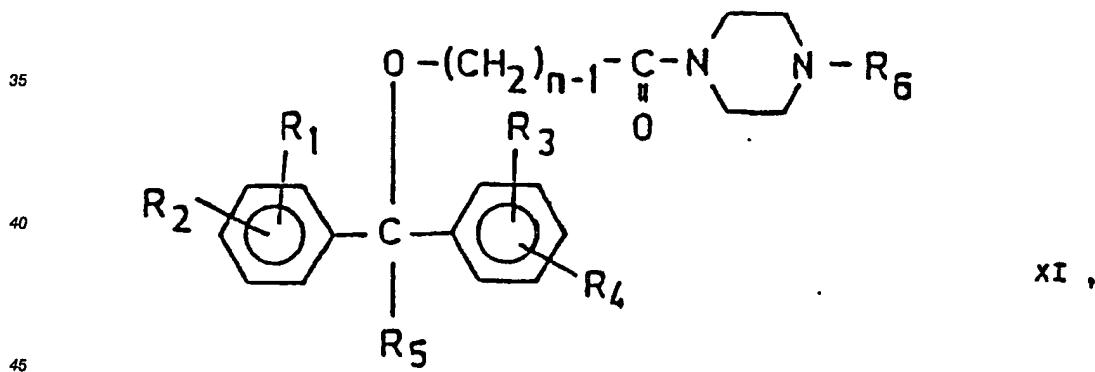
oder als gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alk- ω -yl}-piperazine der allgemeinen Formel



25

30

oder als gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkanoyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel



solche verwendet, bei welchen der Phenyl-C₁-C₄-alkoxyrest ein Benzyloxyrest ist.

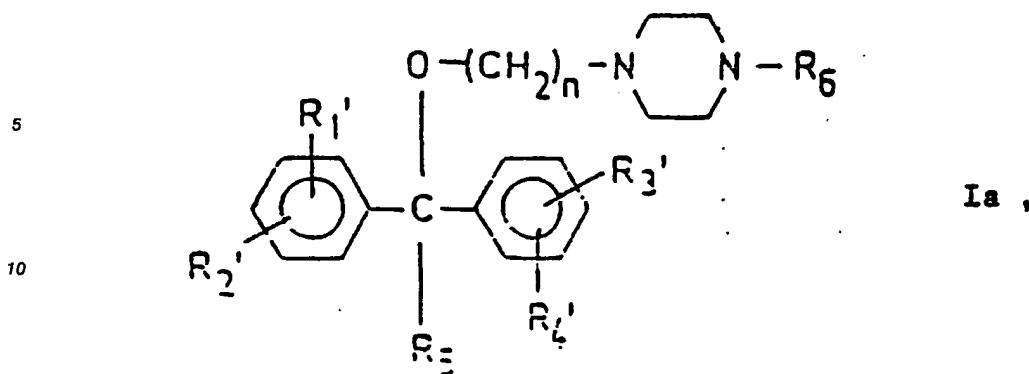
- 50
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, daß man als gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine und -4-{alkinyl}-piperazine
- 55
- 1-{2'-[bis-4'-(Fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[4'-(Fluor)-phenyl]- \langle phenyl \rangle -methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[4'-(Chlor)-phenyl]-4'''-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[4'-(Brom)-phenyl]-4'''-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazin,

EP 0 243 903 B1

1-{2'-[bis-*4*"-(Chlor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[*3*",*4*"-Di-(chlor)-phenyl]-*(phenyl)*-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 5 1-{2'-[1"-bis-*4*"-(Fluor)-phenyl]-äthoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[bis-*4*"-(Fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 10 1-{2'-[bis-*4*"-(Fluor)-phenyl]-methoxy]-äthyl]-4-{2""-(methyl)-prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[*3*"-(Nitro)-*4*"-(1""-[prop-2""-enyl]-piperazin-4""-yl)-phenyl]-*(phenyl)*-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 15 1-{2'-[1"-*2*",*5*"-Di-(methyl)-phenyl]-1"-*(phenyl)*-propoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[*Di*-(phenyl)-methoxy]-äthyl]-4-{prop-2"-enyl}-piperazin,
 20 1-{2'-[*2*"-(Chlor)-phenyl]-*4*"-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[*4*"-(Trifluormethyl)-phenyl]-*4*"-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 25 1-{2'-[*2*"-(Methyl)-phenyl]-*4*"-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[*3*"-(Äthoxy)-*4*"-(hydroxy)-phenyl]-*4*"-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 30 1-{2'-[*3*"-(Trifluormethyl)-phenyl]-*4*"-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[*4*"-(Benzylxy)-phenyl]-*4*"-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 35 1-{2'-[*4*"-(Chlor)-phenyl]-*4*"-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[*4*"-(Fluor)-phenyl]-*(phenyl)*-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 40 1-{2'-[*3*",*4*"-Di-(chlor)-phenyl]-*(phenyl)*-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 1-{2'-[*4*"-(Trifluormethyl)-phenyl]-*4*"-(fluor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin,
 45 1-{2'-[bis-*4*"-(Chlor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin und
 1-{2'-[bis-*4*"-(Chlor)-phenyl]-methoxy}-äthyl]-4-{prop-2""-enyl}-piperazin herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man gegebenenfalls substituierte, 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel I, bei welchen R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ sowie n die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen Bedeutungen haben und R₆ für einen Alkinylrest steht, zu 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazinen der allgemeinen Formel I, bei welchen R₆ für einen Alkenylrest steht, reduziert.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man durch 1 oder mehr Benzylxyrest(e) substituiert 1-{ ω -[bis-(Phenyl)-alkoxy]-alkyl}-4-{alkenyl}-piperazine oder -4-{alkinyl}-piperazine der allgemeinen Formel

EP 0 243 903 B1



worin

 R_5 , R_6 und n

die in den Ansprüchen 1 bis 6 angegebenen

Bedeutungen haben und
der Phenyl-C₁-C₄-Alkoxyrest ein Benzyloxyrest
ist undbei mindestens 1 von R_1' , R_2' , R_3' und R_4' die etwaigen anderen von R_1' , R_2' , R_3' und R_4' die in den Ansprüchen 1 bis 6 definierte Bedeu-tungen haben,
zu solchen Piperazinen der allgemeinen Formel I reduziert, bei welchen mindestens 1 von R_1 , R_2 , R_3 ,
und R_4 für eine Hydroxygruppe steht.

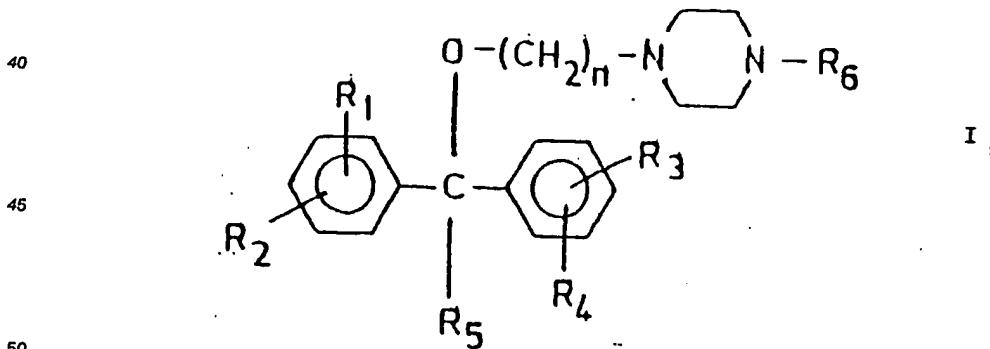
20

25 10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Reduktionsmittel Aluminiumkomplexe verwendet.

30 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß man in für die Reaktionsteilnehmer inerten Lösungsmittel arbeitet.

Claims

Claims for the following Contracting States : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

35 1. Optionally substituted 1-[ω -[bis-[phenyl]-alkoxyl]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines and -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula I

wherein

 R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 independently of one another denote hydrogen atoms, halogen atoms, trihalomethyl radicals, C₁-C₄ alkyl radicals, C₁-C₄ alkoxy radicals, nitrogroups, hydroxy groups, 1-(prop-2'-enyl)-piperazin-4-yl radicals or phenyl C₁-C₄ alkoxy radicals,55 R_5 denotes a hydrogen atom or alkyl radical with 1 to 4 carbon atoms,
 R_6 is an alkenyl or alkinyl radical with 3 to 6 carbon atoms, and

EP 0 243 903 B1

n is equal to 2 or 3;
as well as their acid addition salts, quaternary salts, and optically active isomers and solvates.

2. Piperazines according to Claim 1, characterized in that the halogen atom(s) and/or the halogen atoms of the trihalomethyl radical(s) of R₁, R₂, R₃ and/or R₄ is/are fluorine, chlorine and/or bromine.
5
3. Piperazines according to Claim 1 or 2, characterized in that the C₁-C₄ alkyl radical(s), C₁-C₄ alkoxy radical(s) and/or the alkyl part of the phenyl C₁-C₄ alkoxy radical(s) of R₁, R₂, R₃ and/or R₄ is a C₁ or C₂ radical(s).
10
4. Piperazines according to Claims 1 to 3, characterized in that R₅ is an alkyl radical with 1 to 3 carbon atoms.
15
5. Piperazines according to Claims 1 to 4, characterized in that R₆ is an alkenyl or alkynyl radical with 3 or 4 carbon atoms.
16
6. Piperazines according to Claims 1 to 5, characterized in that the phenyl C₁-C₄ alkoxy radical is a benzyloxy radical.
20
7. 1-{2'-[bis-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[4'-(fluoro)-phenyl]-
1-[phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[4'-(chloro)-phenyl]-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
25
1-{2'-[4'-(bromo)-phenyl]-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[bis-4'-(Chloro)-phenyl]-methoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
30
1-{2'-[3',4'-di-(chloro)-phenyl]-
1-[phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[1'-bis-4'-(fluoro)-phenyl]-ethoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[bis-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
35
1-{2'-[bis-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy}-ethyl]-4-{2'''-(methyl)-prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[3'-(nitro)-4'-(1'-[prop-2'''-enyl]-piperazin-4'''-yl)-phenyl]-
1-[phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
40
1-{2'-[1'-(2'',5''-di-(methyl)-phenyl)-1'-
1-[phenyl]-propoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[di-(phenyl)]-methoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
45
1-{2'-[2'-(chloro)-phenyl]-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[4'-(trifluoromethyl)-phenyl]-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
50
1-{2'-[2'-(methyl)-phenyl]-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[3'-(ethoxy)-4'-(hydroxy)-phenyl]-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-
1-[phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
55
1-{2'-[3'-(trifluoromethyl)-phenyl]-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[3'-(trifluoromethyl)-phenyl]-
1-[phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
1-{2'-[4'-(benzyloxy)-phenyl]-4'-(fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,

EP 0 243 903 B1

1-{2'-(4''-(chloro)-phenyl)-4'''-(fluoro)-phenyl}-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2''''-inyl}-piperazine,

5 1-{2'-(4''-(fluoro)-phenyl)-(phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2''''-inyl}-piperazine,

1-{2'-(3'',4''-di-(chloro)-phenyl)-(phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2''''-inyl}-piperazine,

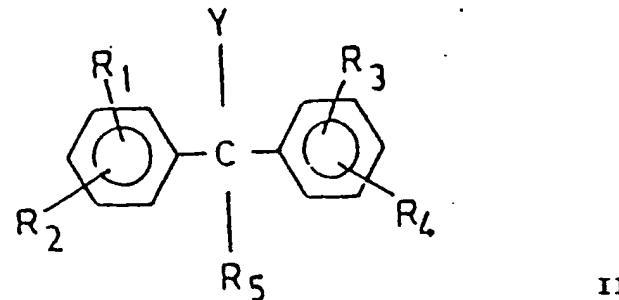
10 1-{2'-(4''-(bromo)-phenyl)-4'''-(fluoro)-phenyl}-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2''''-inyl}-piperazine,

1-{2'-(4''-(trifluoromethyl)-phenyl)-4'''-(fluoro)-phenyl}-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2''''-inyl}-piperazine,

15 1-{2'-[bis-(4''-(chloro)-phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2''''-inyl}-piperazine, and

1-{2'-[bis-(4''-(chloro)-phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2''''-enyl}-piperazine.

- 20 8. Process for preparing piperazine compounds according to Claims 1 to 7, characterized in that
 a) optionally substituted benzhydrols or their alcoholates of the general formula



wherein

35 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meanings given in Claims 1 to 6, and

Y denotes a hydroxy group or a radical of the general formula

-OM

in which latter

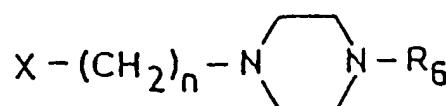
40 M denotes an alkali metal atom or a radical of the formula

-MgHlg,

in which latter

45 Hlg denotes a halogen atom,

are reacted with a piperazine compound of the general formula



III

wherein

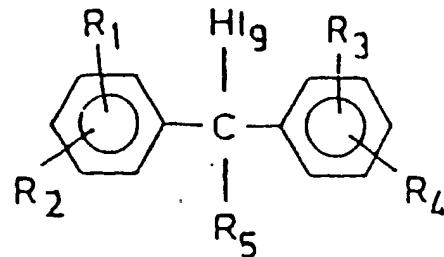
EP 0 243 903 B1

R_6 and n have the meanings given in Claims 1 or 5, and

X denotes a halogen atom, a hydroxy group, an alkylsulphonyloxy radical or an arylsulphonyloxy radical, with the restriction that,

X is different from a hydroxy group if Y denotes a radical of the general formula -OM, or
b) optionally substituted benzhydryl halides of the general formula

10



IV

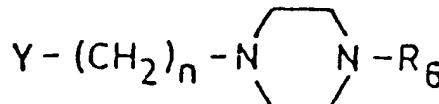
15

wherein

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meanings given in Claims 1 to 6, and
Hlg has the above meaning,

are reacted with a piperazine compound of the general formula V or an alcoholate thereof

25



V

30

wherein

R_6 and n have the meanings given in Claims 1 or 5, and
Y denotes a hydroxy group or a metal oxy radical of the general formula

35

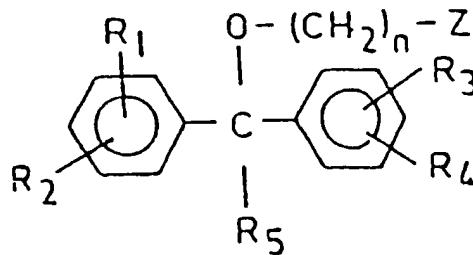
-OM'

in which latter

M' denotes an alkali metal atom, or

c) optionally substituted diphenyl compounds of the general formula VI

40



VI

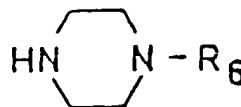
50

wherein

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 as well as n have the meanings given in Claims 1 to 6 and,
Z denotes a halogen atom or an alkylsulphonyloxy or arylsulphonyloxy radical,

are reacted with 1-(alkenyl)-piperazines or 1-(alkinyl)-piperazines of the general formula

EP 0 243 903 B1

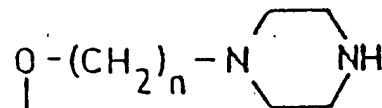


5

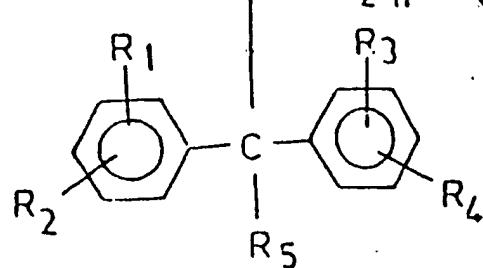
wherein

 R_6 has the meanings given in Claims 1 or 5, ord) optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alk- ω -yl] piperazines of the general formula

10



15



20

wherein

 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 as well as n have the meanings given in Claims 1 to 6, are reacted with a compound of the general formula

25

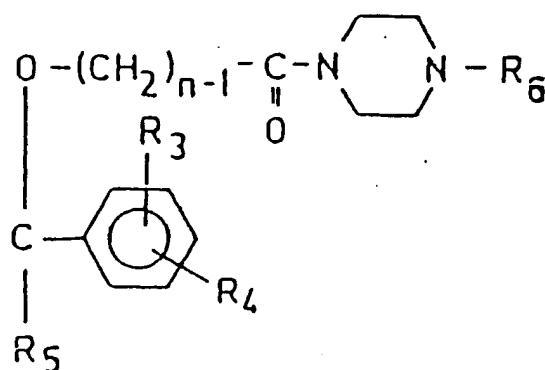
 $Z - R_6$ IX

30

wherein

 R_6 has the meanings given in Claims 1 or 5, and Z has the above-specified meaning, ore) optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkanoyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula

35



40

wherein

 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 as well as n have the meanings given in Claims 1 to 6, and

45

 R_6 denotes an alkenyl or alkynyl radical with 3 to 6 carbon atoms,

are reduced,

as well as in a manner known per se optionally the 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula I obtained according to one of variants a)

EP 0 243 903 B1

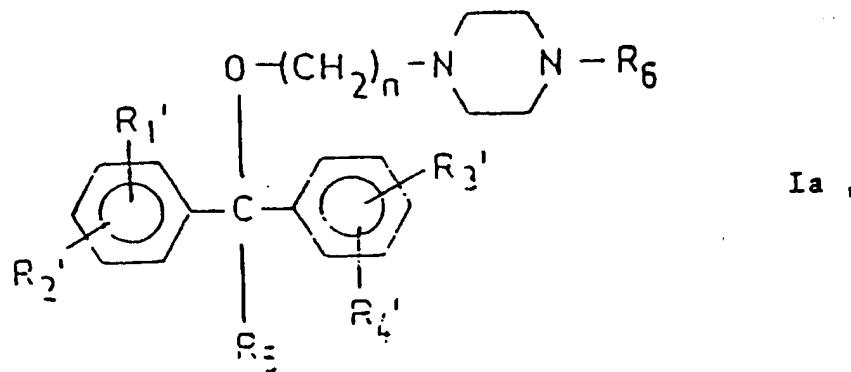
to e) are converted with inorganic or organic acids into acid addition salts or with quaternization agents into quaternary salts and/or the obtained acid addition salts or quaternary salts of the 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula I are converted into the corresponding free 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazine bases of the general formula I or into other acid addition salts and/or quaternary salts, and/or optionally the obtained racemic piperazines of the general formula I or their acid addition salts or quaternary salts are resolved or the corresponding optically active compounds are racemized into stereoisomers.

- 10 9. Process according to Claim 8, characterized in that optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkinyl]-piperazines of the general formula I in which R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ as well as n have the meanings given in Claims 1 to 6 and R₆ denotes an alkinyl radical, are reduced to 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines of the general formula I in which R₆ denotes an alkenyl radical.
- 15 10. Process according to Claim 8, characterized in that 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula

20

25

30



35

substituted by one or more benzyloxy radicals, wherein

R₅, R₆ and n have the meanings in Claims 1 to 6, and in which

at least one of R₁', R₂', R₃', and R₄' of the phenyl C₁-C₄ alkoxy radical is a benzyloxy radical,

and the remaining R₁', R₂', R₃' and R₄' have the meanings given in Claims 1 to 6,

are reduced to those piperazines of the general formula I in which at least one of R₁, R₂, R₃ and R₄

denotes a hydroxy group.

40

11. Process according to Claim 8, characterized in that aluminium complexes are used as reducing agent.

45

12. Process according to one of Claims 8 to 11, characterized in that the process is performed in solvents inert with respect to the reactants.

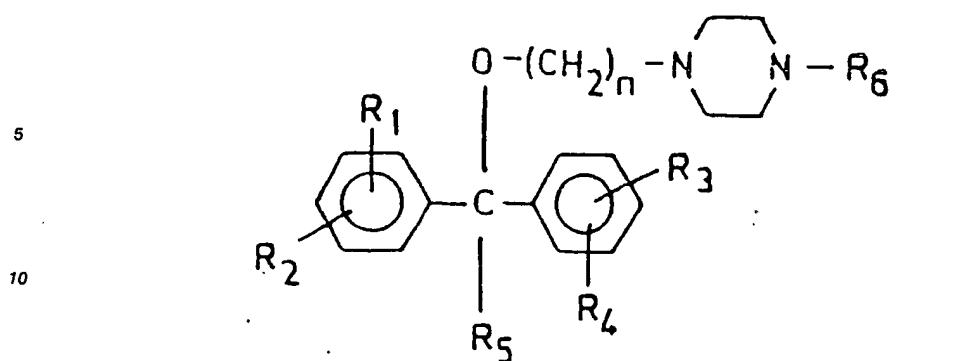
13. Medicaments, characterized by a content of one or more compounds according to Claims 1 to 7 as active constituent(s), optionally together with one or more conventional pharmaceutical carriers and/or adjuvants.

50

14. Use of 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkyl]-piperazines and 4-[acyl]-piperazines of the general formula

55

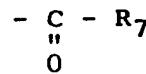
EP 0 243 903 B1



wherein

R₁ denotes a hydrogen atom or a halogen atom in the o- or p-position,
 R₂, R₃, R₄ and R₅ denote hydrogen, and
 R₆ denotes an alkyl radical with 3 to 6 carbon atoms or an acyl radical of the general formula

20

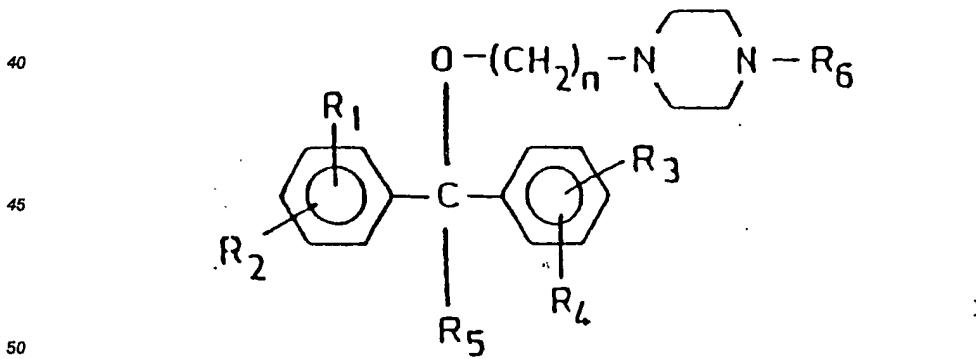


25

n in which latter R₇ denotes an alkyl radical with 2 to 5 carbon atoms, and
 is 2 or 3
 30 for the preparation of medicaments having a dopaminergic action on the central nervous system.

Claims for the following Contracting State : AT

1. Process for preparing optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines and
 35 -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula I



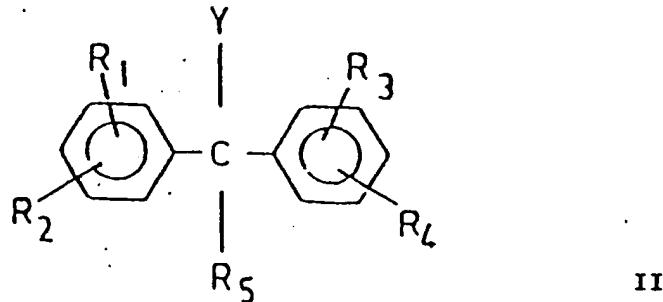
wherein

R₁, R₂, R₃ and R₄ independently of one another denote hydrogen atoms, halogen atoms, trihalomethyl radicals, C₁-C₄ alkyl radicals, C₁-C₄ alkoxy radicals, nitrogroups, hydroxy groups, 1-(prop-2'-enyl)-piperazin-4-yl radicals or phenyl C₁-C₄ alkoxy radicals,
 55 R₅ denotes a hydrogen atom or an alkyl radical with 1 to 4 carbon atoms,

EP 0 243 903 B1

R_6 is an alkenyl or alkinyl radical with 3 to 6 carbon atoms, and
 n is equal to 2 or 3;
as well as their acid addition salts, quaternary salts, and optically active isomers and solvates,

- 5 characterized in that
a) optionally substituted benzhydrols or their alcoholates of the general formula



20 wherein
 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 have the meanings given in Claims 1 to 6, and
 Y denotes a hydroxy group or a radical of the general formula

25 -OM

in which latter

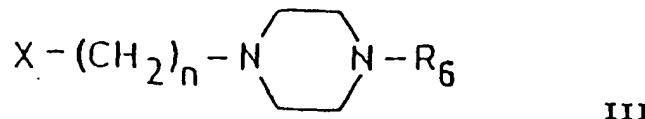
30 M denotes an alkali metal atom or a radical of the formula

-MgHlg,

in which latter

35 Hlg denotes a halogen atom,

are reacted with a piperazine compound of the general formula



45 wherein

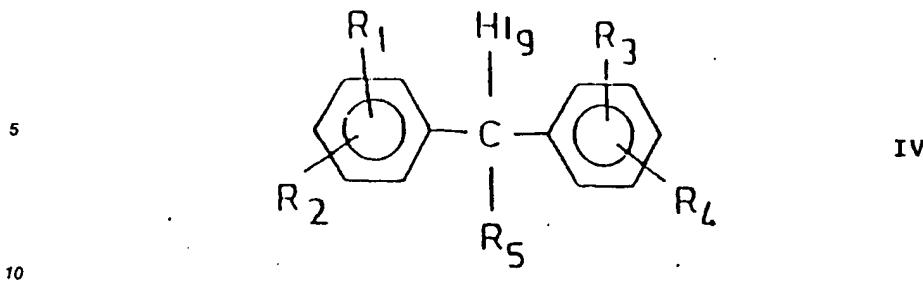
R_6 and n have the meanings given in Claims 1 or 5, and

50 X denotes a halogen atom, a hydroxy group, an alkylsulphonyloxy radical or an arylsulphonyloxy radical, with the restriction that,

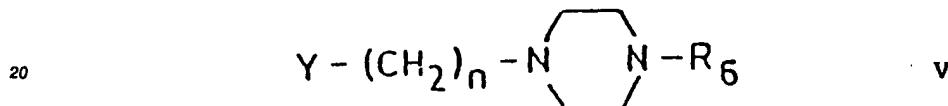
X is different from a hydroxy group if Y denotes a radical of the general formula -OM, or
b) optionally substituted benzhydrol halides of the general formula

55

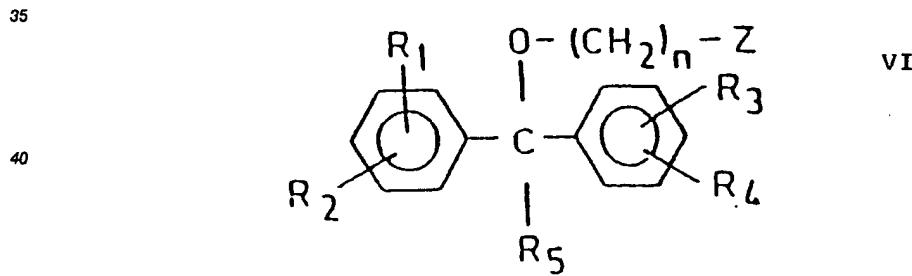
EP 0 243 903 B1



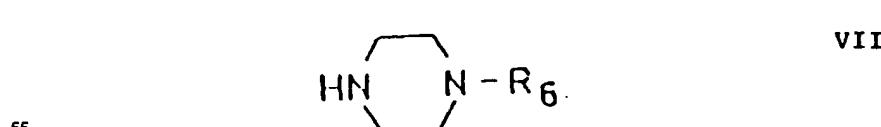
wherein
 R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ have the meanings given in Claims 1 to 6, and
 Hg has the above meaning,
 15 are reacted with a piperazine compound of the general formula V or an alcoholate thereof



wherein
 25 R₆ and n have the meanings given in Claims 1 or 5, and
 Y denotes a hydroxy group or a metal oxy radical of the general formula
 -OM'
 30 in which latter
 M' denotes an alkali metal atom, or
 c) optionally substituted diphenyl compounds of the general formula VI
 wherein



45 R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ as well as n have the meanings given in Claims 1 to 6, and
 Z denotes a halogen atom or an alkylsulphonyloxy or arylsulphonyloxy radical,
 50 are reacted with 1-(alkenyl)-piperazines or 1-(alkynyl)-piperazines of the general formula

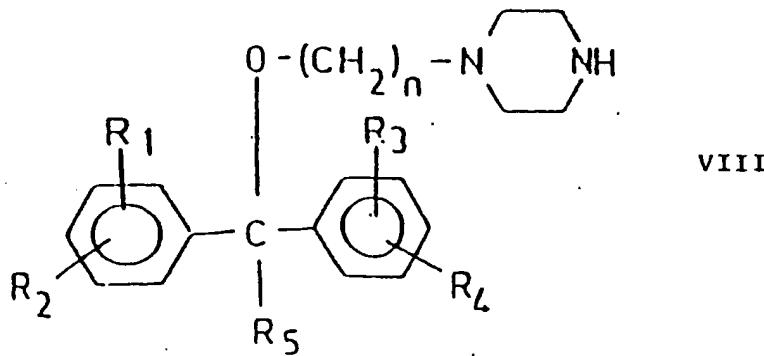


wherein

EP 0 243 903 B1

R₆ has the meanings given in Claims 1 or 5, or
 d) optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-piperazines of the general formula

5



10

15

wherein

20 R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ as well as n have the meanings given in Claims 1 to 6
 are reacted with a compound of the general formula

Z - R₆ IX

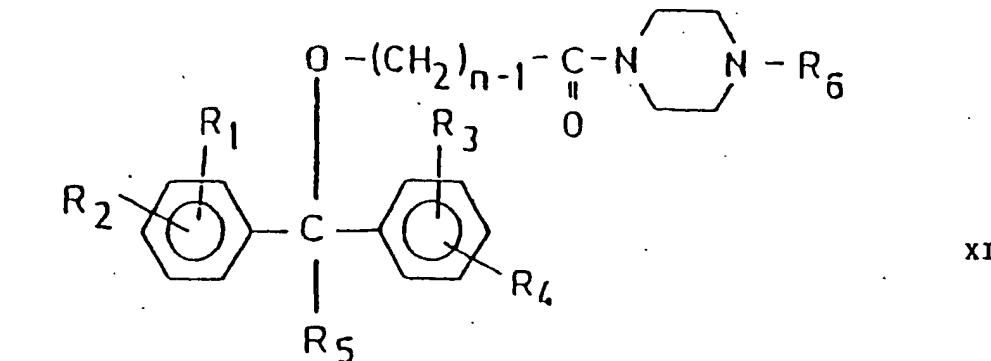
25 wherein

R₆ has the meanings given in Claims 1 or 5, and
 Z has the above-specified meaning, or
 e) optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkanoyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula

30

35

40



45

wherein

R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ as well as n have the meanings given in Claims 1 to 6, and
 R₆ denotes an alkenyl or alkynyl radical with 3 to 6 carbon atoms
 are reduced,

50 as well as in a manner known per se optionally the 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula I obtained according to one of variants a) to e) are converted with inorganic or organic acids into acid addition salts or with quaternization agents into quaternary salts and/or the obtained acid addition salts or quaternary salts of the 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula I are converted into the corresponding free 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazine bases of the general formula I or into other acid addition salts and/or quaternary salts, and/or optionally the obtained racemic piperazines of the general formula I or their acid addition salts or quaternary salts are resolved or the corresponding optically active compounds are racemized into stereoisomers.

EP 0 243 903 B1

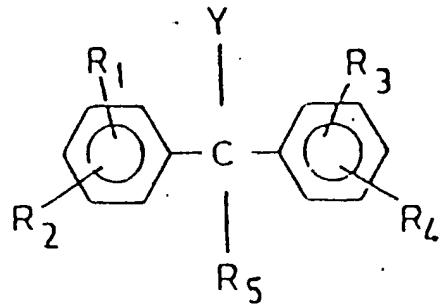
2. Process according to Claim 1, characterized in that as optionally substituted benzhydrols or their alcoholates of the general formula

5

10

15

II

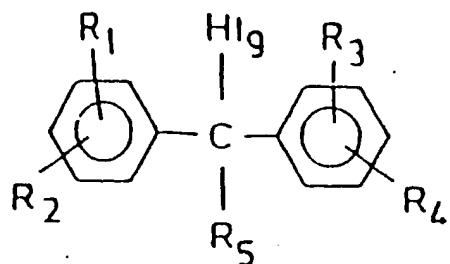


20

25

30

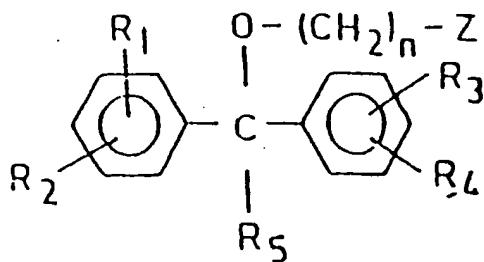
IV



35

40

VI



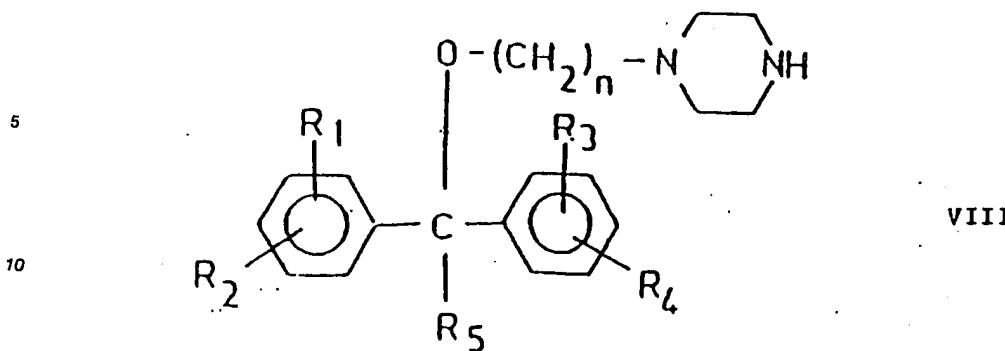
45

or as optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alk- ω -yl]-piperazines of the general formula

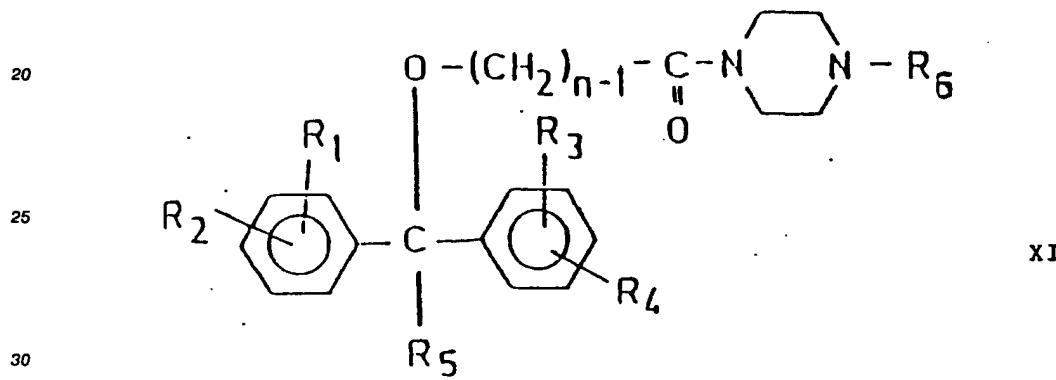
50

55

EP 0 243 903 B1

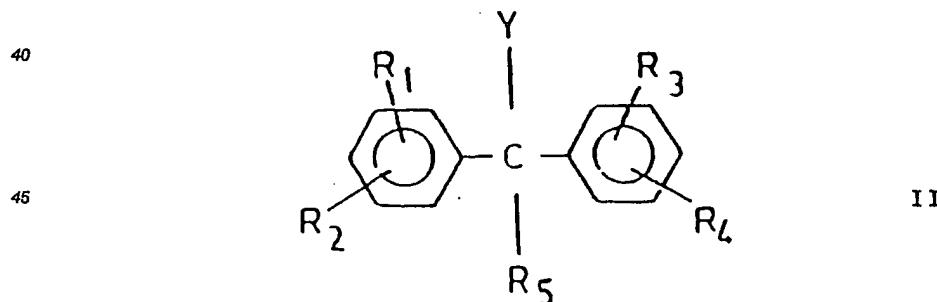


15 or as optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkanoyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula



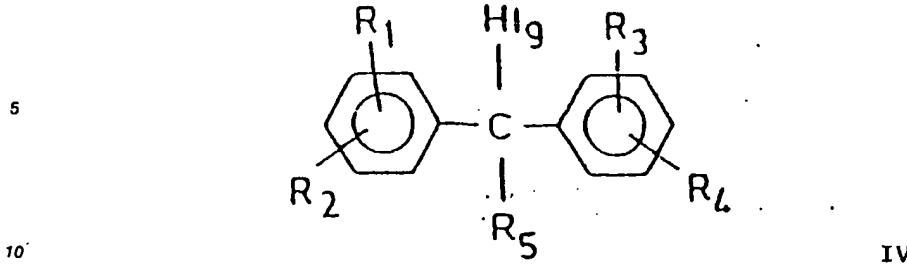
35 those compounds are used in which the halogen atom(s) and/or the halogen atoms of the trihalomethyl radical(s) of R1, R2, R3 and/or R4 is fluorine, chlorine and/or bromine.

3. Process according to Claim 1 or 2, characterized in that, as optionally substituted benzhydrols or their alcoholates of the general formula

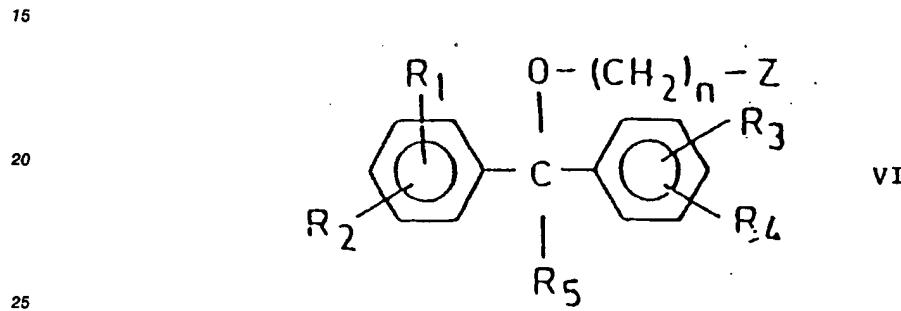


50 or as optionally substituted benzhydryl halides of the general formula

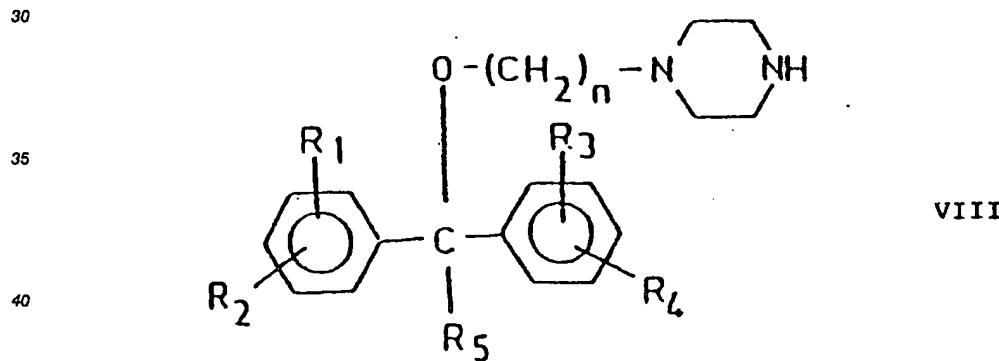
EP 0 243 903 B1



or as optionally substituted diphenyl compounds of the general formula VI



or as optionally substituted 1-[ω-[bis-(phenyl)-alkoxy]-alk-ω-yl]-piperazines of the general formula

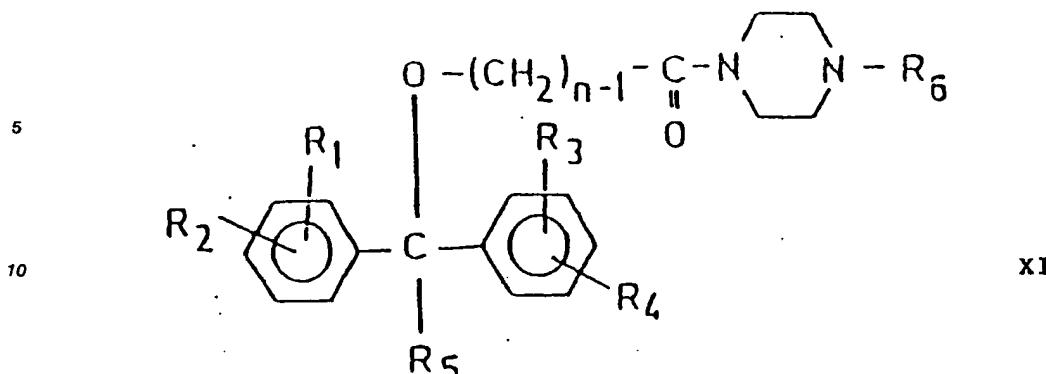


45 or as optionally substituted 1-[ω-[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkanoyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula

50

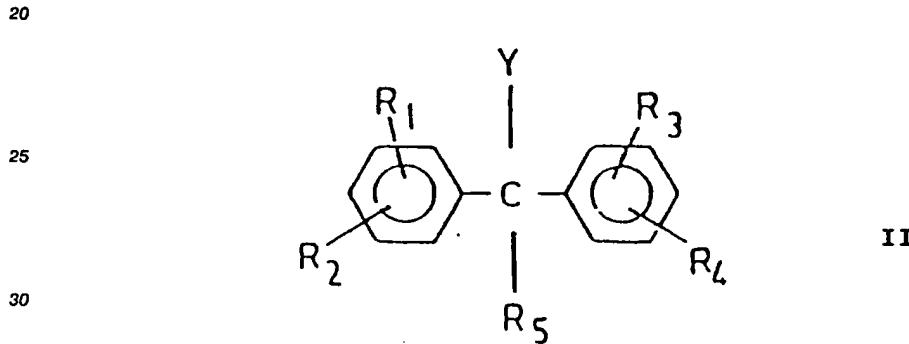
55

EP 0 243 903 B1

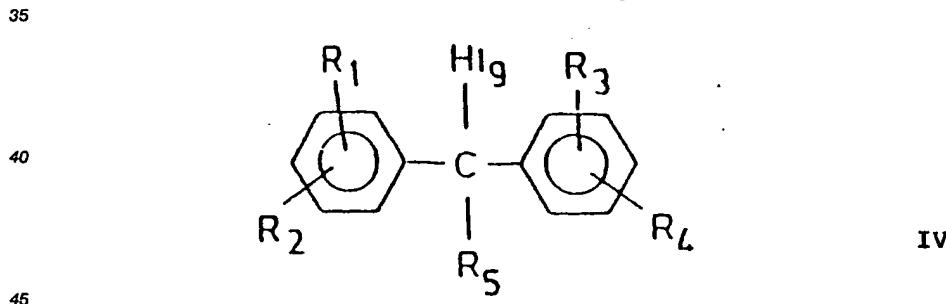


those compounds are used in which the C₁-C₄ alkyl radical(s), C₁-C₄ alkoxy radical(s) and/or the alkyl part of the phenyl C₁-C₄ alkoxy radical(s) of R₁, R₂, R₃ and/or R₄ is/are a C₁ or C₂ radical.

4. Process according to Claims 1 to 3, characterized in that, as optionally substituted benzhydrols or their alcoholates of the general formula



or as optionally substituted benzhydryl halides of the general formula

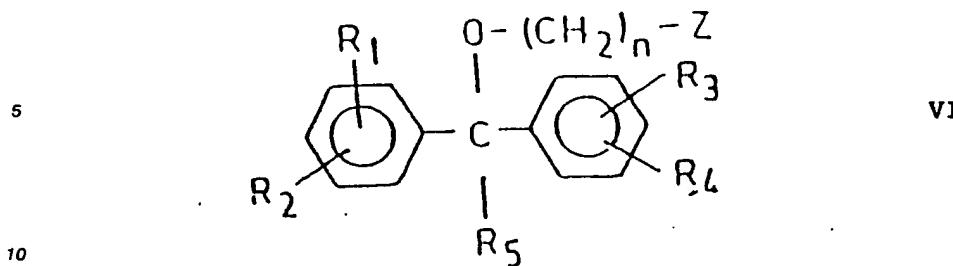


or as optionally substituted diphenyl compounds of the general formula VI

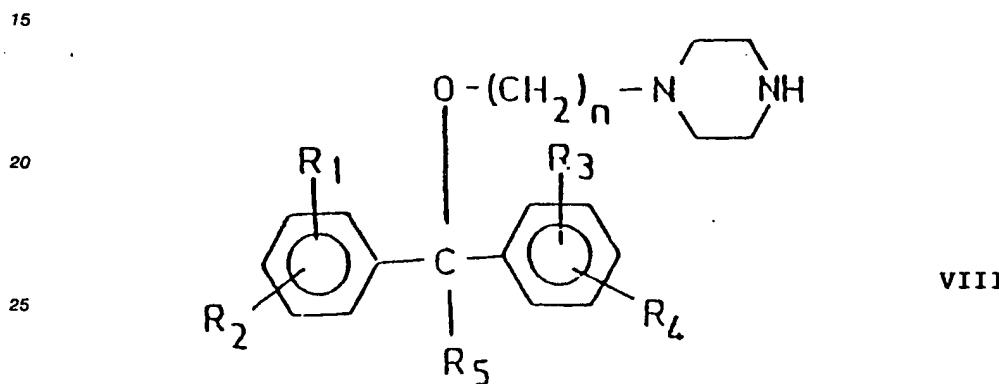
50

55

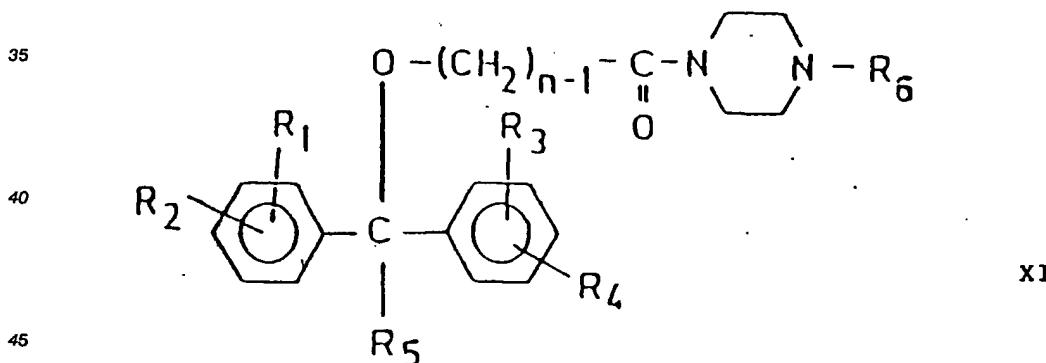
EP 0 243 903 B1



or as optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alk- ω -yl]-piperazines of the general formula



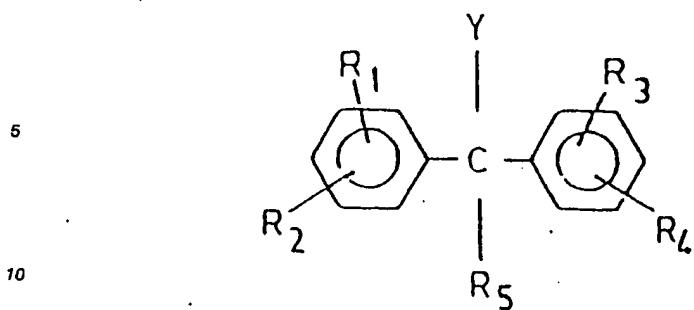
30 or as optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkanoyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkynyl]-piperazines of the general formula



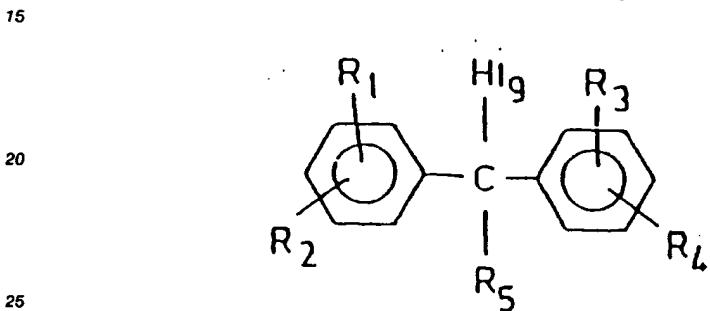
those compounds are used in which R5 is an alkyl radical with 1 to 3 carbon atoms.

50 5. Process according to Claims 1 to 4, characterized in that as optionally substituted benzhydrols or their alcoholates of the general formula

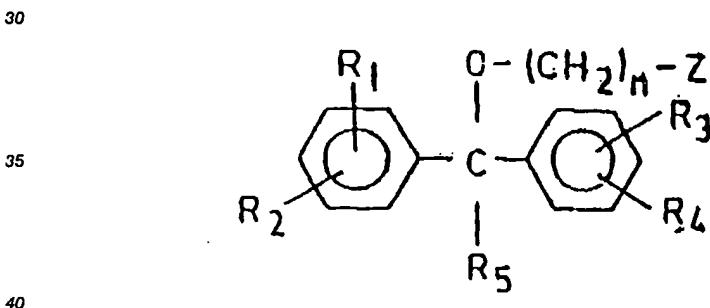
EP 0 243 903 B1



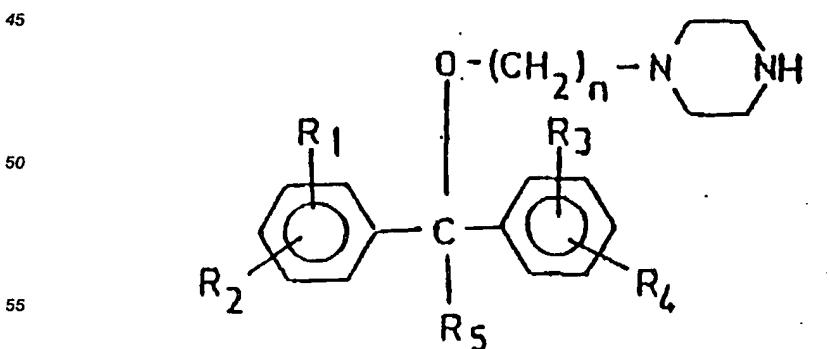
or as optionally substituted benzhydryl halides of the general formula



or as optionally substituted diphenyl compounds of the general formula VI

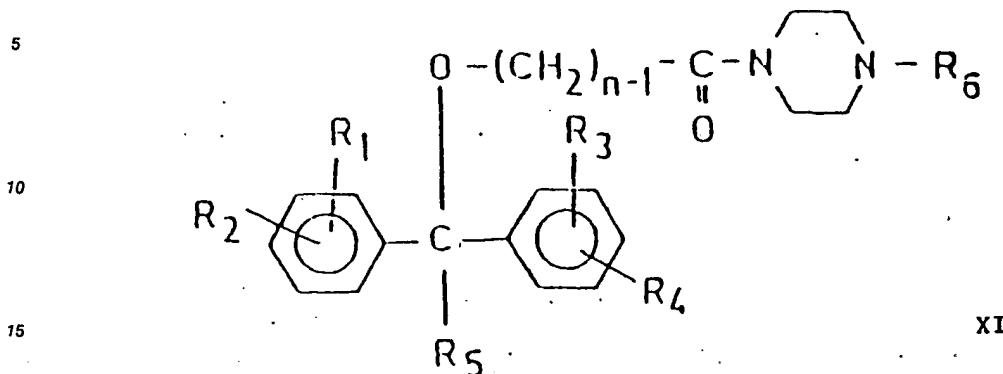


or as optionally substituted 1-[ω-[bis-(phenyl)-alkoxy]-alk-ω-yl]-piperazines of the general formula

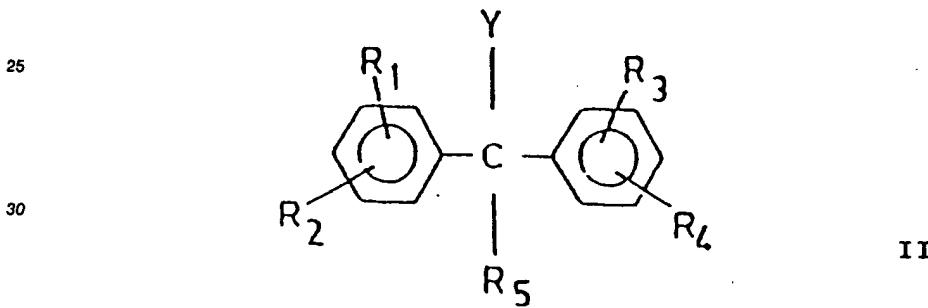


EP 0 243 903 B1

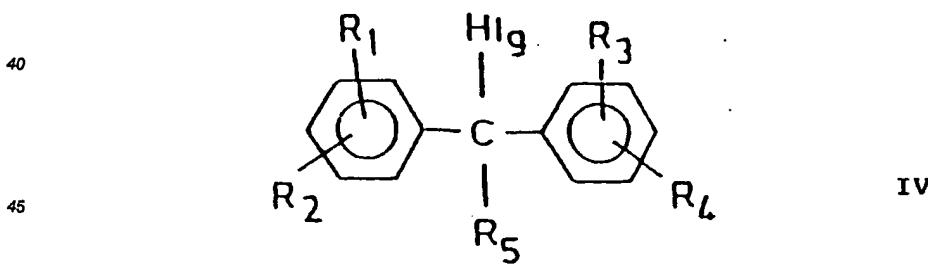
or as optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-[alkanoyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula



those compounds are used in which R₆ is an alkenyl or alkinyl radical with 3 or 4 carbon atoms.
20 6. Process according to Claims 1 to 5, characterized in that as optionally substituted benzhydrols or their
alcoholates of the general formula

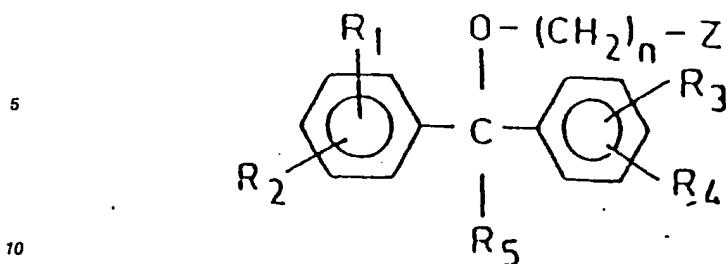


35 or as optionally substituted benzhydryl halides of the general formula



50 or as optionally substituted diphenyl compounds of the general formula VI

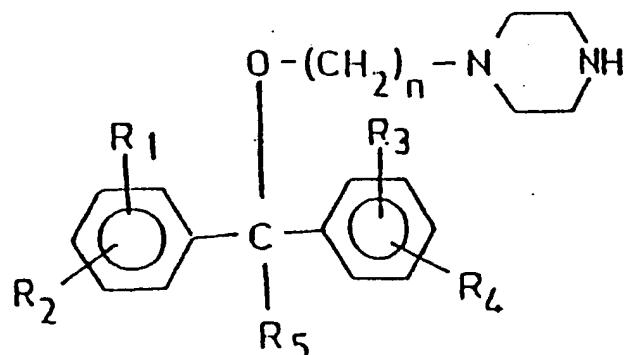
EP 0 243 903 B1



or as optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alky- ω -yl]piperazines of the general formula

15

20



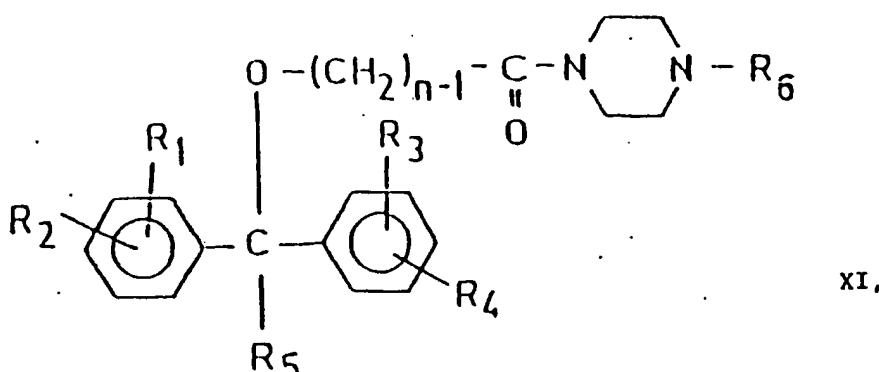
30

or as optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-[alkanoyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula

35

40

45



those compounds are used in which the phenyl C1-C4 alkoxyradical is a benzyloxy radical.

50

7. Process according to Claims 1 to 6, characterized in that the following compounds are prepared as optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines and -4-[alkinyl]-piperazines
7. 1-{2'-(bis-4'-(fluoro)-phenyl)-methoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,

55

1-{2'-(4'-(fluoro)-phenyl)- \langle phenyl \rangle -methoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,

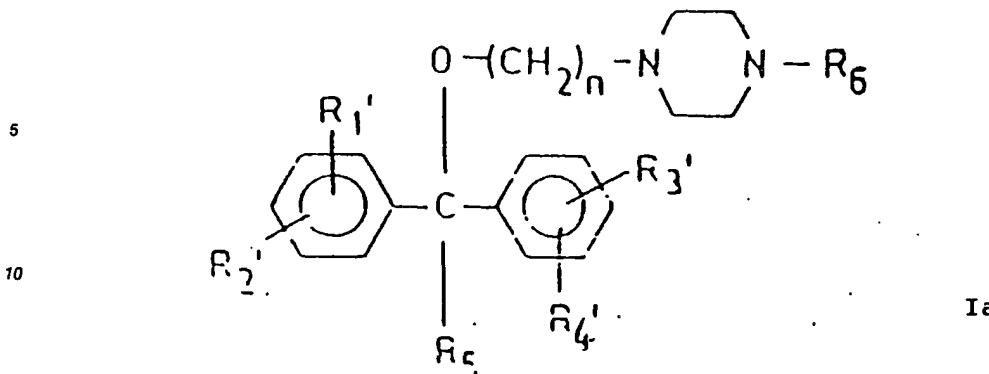
1-{2'-(4'-(chloro)-phenyl)- \langle 4'-(fluoro)-phenyl \rangle -methoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,

1-{2'-(4'-(bromo)-phenyl)- \langle 4'-(fluoro)-phenyl \rangle -methoxy}-ethyl]-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,

EP 0 243 903 B1

- 1-{2'-[bis-(4''-(Chloro)-phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 5 1-{2'-(3'',4''-di-(chloro)-phenyl)-
(phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-[1''-bis-(4''-(fluoro)-phenyl)-ethoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 10 1-{2'-[bis-(4''-(fluoro)-phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-[bis-(4''-fluoro)-phenyl]-methoxy]-ethyl}-4-{2'''-(methyl)prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 15 1-{2'-(3''-(nitro)-4''-(1'''-[prop-2'''-enyl]-piperazin-4'''-yl)-phenyl)-
(phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-[1''-<2'',5''-di-(methyl)-phenyl]-1''-(phenyl)-propanoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 20 1-{2'-(di-(phenyl))-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-(2''-(chloro)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-(4''-(trifluoromethyl)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 25 1-{2'-(2''-(methyl)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-(3''-(ethoxy)-4''-(hydroxy)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 30 1-{2'-(3''-(trifluoromethyl)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-[2'-(4''-(benzyloxy)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 35 1-{2'-(4''-(chloro)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-(4''-(fluoro)-phenyl)-
(phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-(3'',4''-di-(chloro)-phenyl)-
(phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 40 1-{2'-(4''-(bromo)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 1-{2'-(4''-(trifluoromethyl)-phenyl)-
<4''-(fluoro)-phenyl>-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine,
- 45 1-{2'-[bis-(4''-(chloro)-phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine, and
- 1-{2'-[bis-(4''-(chloro)-phenyl)-methoxy]-ethyl}-4-{prop-2'''-enyl}-piperazine.
8. Process according to Claim 1, characterized in that optionally substituted 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkinyl]-piperazines of the general formula I in which R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ as well as n have the meanings given in Claims 1 to 6 and R₆ denotes an alkinyl radical, are reduced to 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines of the general formula I in which R₆ denotes an alkenyl radical.
- 50 9. Process according to Claim 1, characterized in that 1-[ω -[bis-(phenyl)-alkoxy]-alkyl]-4-[alkenyl]-piperazines or -4-[alkinyl]-piperazines of the general formula Ia, substituted by one or more benzyloxy radicals

EP 0 243 903 B1



wherein

R₅, R₆ and n have the meanings given in Claims 1 to 6 and
in at least one of

R'1, R'2, R'3 and R'4 the phenyl C₁-C₄ alkoxy radical is a benzyloxy radical, and the remaining others of

R'1, R'2, R'3 and R'4 have the meanings defined in Claims 1 to 6,

are reduced to those piperazines of the general formula I in which at least one of R₁, R₂, R₃ and R₄ denotes a hydroxy group.

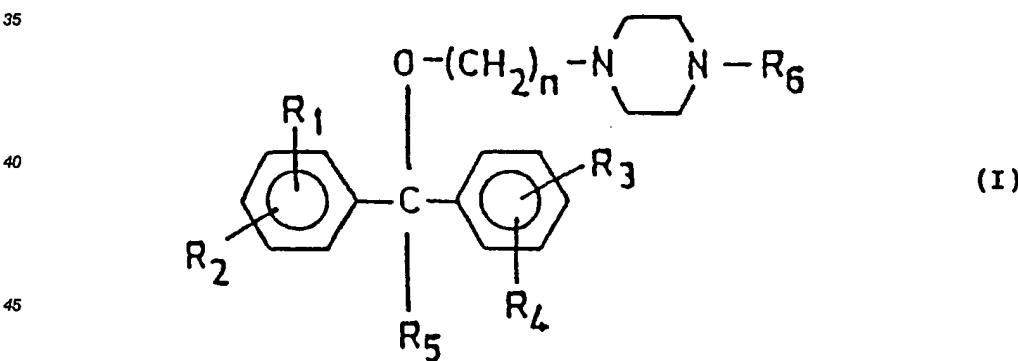
20 10. Process according to Claim 1, characterised in that aluminium complexes are used as reducing agents.

25 11. Process according to one of the Claims 1 to 10, characterized in that the process is carried out in solvents inert with respect to the reactants.

Revendications

30 Revendications pour les Etats contractants suivants : BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. 1-[ω -[bis-(phényle)-alcoxy-alcoyl]-4-[alcényl]-pipérazines et -4-[alcynyl]-pipérazines, éventuellement substituées, répondant à la formule générale I



dans laquelle

50 R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un reste trihalogénométhyle, un reste alcoyle en C₁-C₄, un reste alcoxy en C₁-C₄, un groupe nitro, un groupe hydroxy, un groupe 1-(prop-2'-ényle)-pipérazin-4-yle ou un reste phényl-alcoxy en C₁-C₄,

55 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un rest alcoyle comportant 1 à 4 atomes de carbone,

R₆ représente un reste alcényle ou alcynyle comportant 3 à 6 atom s de carbone,

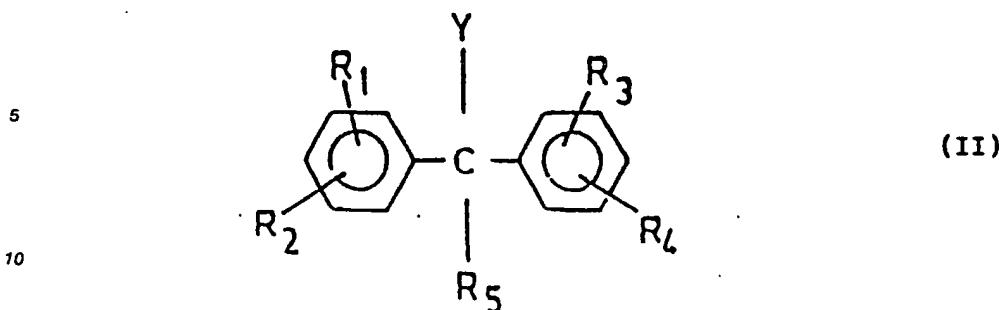
t vaut 2 ou 3 ;

EP 0 243 903 B1

ainsi que leurs sels d'addition d'acides, des sels quaternaires et des isomères et solvates optiquement actifs.

2. Pipérazines selon la revendication 1, caractérisées en ce que le ou les atome(s) d'halogène et/ou les atomes d'halogène du ou des reste(s) trihalogénométhyle représenté(s) par R₁, R₂, R₃ et/ou R₄ est/sont du fluor, du chlore et/ou du brome.
3. Pipérazines selon la revendication 1 ou 2, caractérisées en ce que le ou les reste(s) alcoyle en C₁-C₄, le ou les reste(s) alcoxy en C₁-C₄ et/ou le motif alcoyle du ou des reste(s) phényl-alcoxy en C₁-C₄, représenté(s) par R₁, R₂, R₃ et/ou R₄ est/sont un ou des reste(s) en C₁ ou C₂.
4. Pipérazines selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que R₅ représente un reste alcoyle comportant 1 à 3 atomes de carbone.
5. Pipérazines selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que R₆ représente un reste alkényle ou alkinyle comportant 3 ou 4 atomes de carbone.
6. Pipérazines selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que le reste phényl-alcoxy en C₁-C₄ est un reste benzyloxy.
7. 1-{2'-[bis-4''-(fluoro)-phényl]-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-(fluoro)-phényl)-(phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-(chloro)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-bromo)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-[bis-4''-(chloro)-phényl]-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(3'',4''-di-(chloro)-phényl)-(phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-[1''-bis-4''-(fluoro)-phényl]-éthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-[bis-4''-(fluoro)-phényl]-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-inyl]-pipérazine,
 1-{2'-[bis-4''-(fluoro)-phényl]-méthoxy}-éthyl]-4-[2'''-(méthyl)-prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(3''-(nitro)-4''-(1''-[prop-2'''-ényl]-pipérazin-4''-yl)-phényl)-(phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(1''-(2'',5''-di-(méthyl)-phényl)-1''-(phényl)-propanoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(di-(phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(2''-(chloro)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-(trifluorométhyl)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-
 pipérazine,
 1-{2'-(2''-(méthyl)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(3''-(éthoxy)-4''-(hydroxy)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-
 pipérazine,
 1-{2'-(3''-(trifluorométhyl)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-
 pipérazine,
 1-{2'-(3''-(trifluorométhyl)-phényl)-(phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-(benzyloxy)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-(chloro)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-inyl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-(fluoro)-phényl)-(phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-inyl]-pipérazine,
 1-{2'-(3'',4''-di-(chloro)-phényl)-(phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-inyl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-(bromo)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-inyl]-pipérazine,
 1-{2'-(4''-(trifluorométhyl)-phényl)-(4''-(fluoro)-phényl)-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-inyl]-
 pipérazine,
 1-{2'-[bis-4''-(chloro)-phényl]-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-inyl]-pipérazine, et
 1-{2'-[bis-4''-(chloro)-phényl]-méthoxy}-éthyl]-4-[prop-2'''-ényl]-pipérazine.,
8. Procédé de préparation de composés pipérazines selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que
 - a) l'on fait réagir des benzhydrols, éventuellement substitués, ou leurs alcoolates, répondant à la formul général

EP 0 243 903 B1

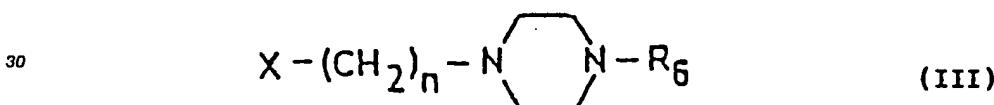


dans laquelle

15 R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, et
Y représente un groupe hydroxy ou un reste répondant à la formule
-OM

20 dans laquelle M représente un atome de métal alcalin ou un reste répondant à la formule
-MgHg

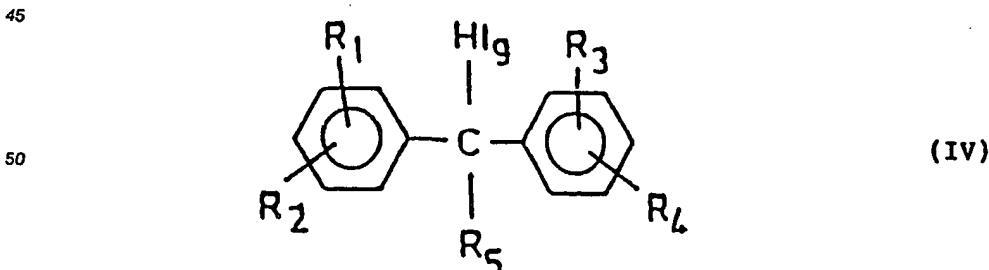
25 dans laquelle Hg représente un atome d'halogène,
avec un composé pipérazine répondant à la formule générale



dans laquelle

35 R₆ et n ont les significations indiquées dans la revendication 1 ou 5, et
X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un reste alcoylsulfonyloxy ou
un reste arylsulfonyloxy,
à condition que
X soit différent d'un groupe hydroxy quand
Y représente un reste répondant à la formule générale -OM,

b) l'on fait réagir des halogénures de benzhydryle, éventuellement substitués, répondant à la formule générale



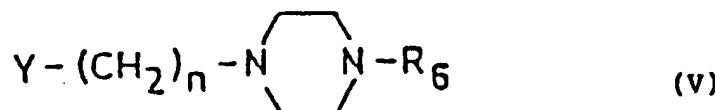
dans laqu II

R₁, R₃, R₃, R₄ et R₅ ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, et Hlg à la signification ci-dessus,

EP 0 243 903 B1

avec un composé pipérazine, ou un alcoolate d'un tel composé, répondant à la formule générale

5



10

dans laquelle

R_6 et n ont les significations indiquées dans la revendication 1 ou 5, et
 Y représente un groupe hydroxy ou un reste oxy-métal répondant à la formule générale

-OM'

15

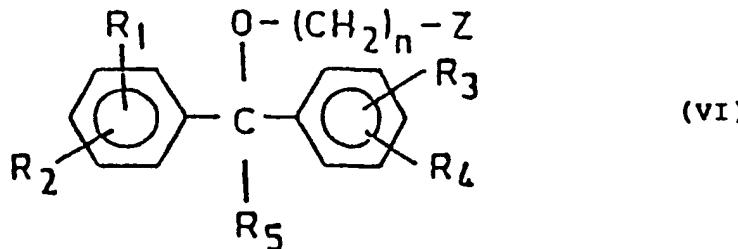
dans laquelle M' représente un atome de métal alcalin,

ou

c) l'on fait réagir des composés diphenyliques, éventuellement substitués, répondant à la formule générale VI

20

25



30

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ainsi que n ont les significations indiquées dans les revendications 1 et 6, et

35

Z représente un atome d'halogène ou un reste alcoyl- ou aryl-sulfonyloxy,

avec des 1-(alcényl)- ou 1-(alcynyl)-pipérazines répondant à la formule générale

40



45

dans laquelle

R_6 a les significations dans la revendication 1 ou 5,

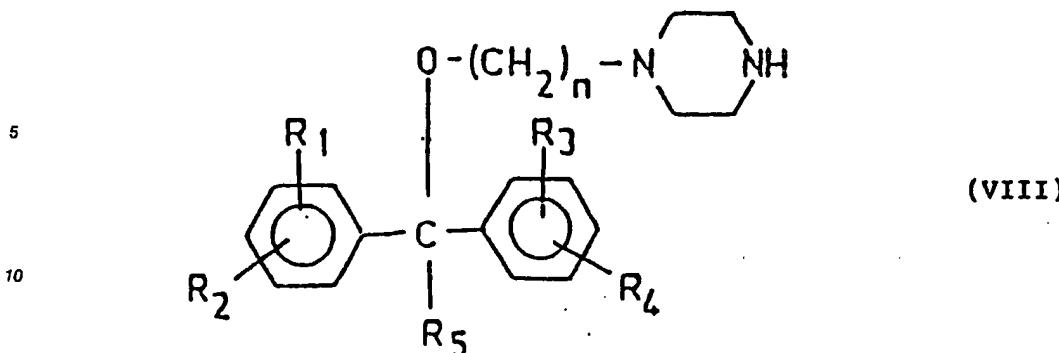
ou

d) l'on fait réagir des 1-{ ω -[bis-(phényl)-alcoxy]alk- ω -yl}-pipérazines, éventuellement substituées, répondant à la formule générale

50

55

EP 0 243 903 B1



15 dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ainsi que n ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, avec un composé répondant à la formule générale

$Z - R_6$ (IX)

20

dans laquelle

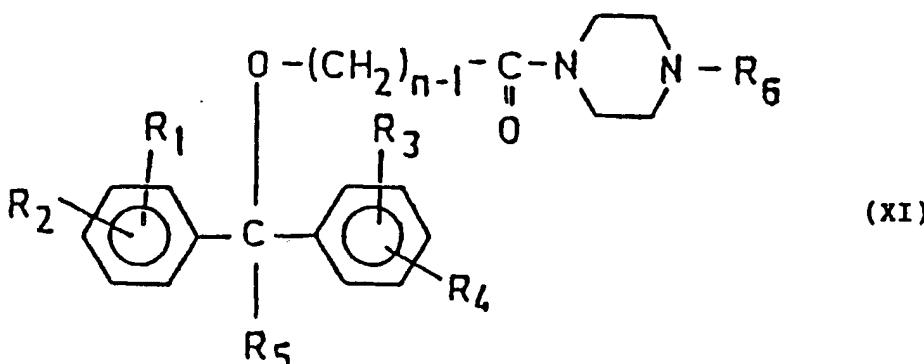
R_6 a les significations indiquées dans la revendication 1 ou 5, et
 Z a la signification ci-dessus,

ou

25

e) l'on réduit des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcanoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -4-{alcynyl}-pipérazines, éventuellement substituées, répondant à la formule générale

30



dans laquelle

45

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ainsi que n ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, R_6 représente un reste alcényle ou alcyne comportant 3 à 6 atomes de carbone,

50

et, d'une manière connue en soi, éventuellement on transforme les 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcanoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -{alcynyl}-pipérazines répondant à la formule générale I, obtenues d'après une des variantes a) à e), en sels d'addition d'acides avec des acides inorganiques ou organiques, ou en sels quaternaires avec des agents de quaternisation, et/ou on transforme les sels d'addition d'acides ou les sels quaternaires obtenus des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcanoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -{alcynyl}-pipérazines répondant à la formule générale I en les bases 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcanoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -{alcynyl}-pipérazines libres correspondantes, répondant à la formule générale I, ou en d'autres sels d'addition d'acides et/ou sels quaternaires, et/ou éventuellement on réalise un clivage des pipérazines racémiques obtenues, répondant à la formule générale I, ou de leurs sels d'addition d'acides ou de leurs sels quaternaires, ou on réalise une racémisation des composés optiquement actifs correspondants, pour les transformer en stéréoisomères.

EP 0 243 903 B1

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on réduit des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcynyl}-pipérazines répondant à la formule générale I, dans lesquelles R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et n ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6 et R₆ représente un reste alcynyle, en 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcényl}-pipérazines répondant à la formule générale I, dans lesquelles R₆ représente un reste alcényle.

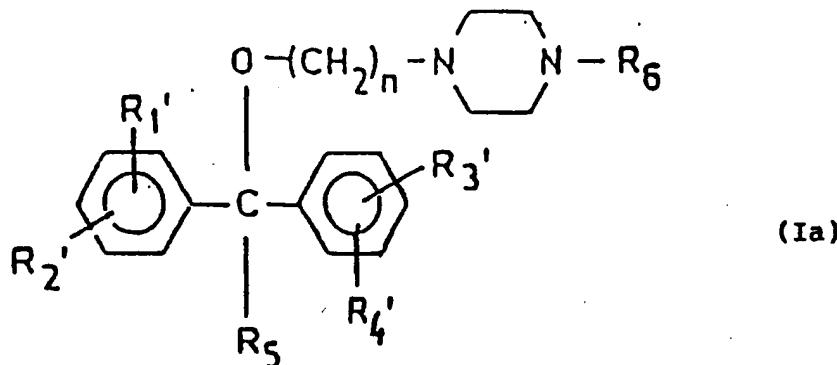
10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on réduit des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcényle}-pipérazines ou -4-{alcynyl}-pipérazines, substituées par 1 ou un plusieurs restes benzyloxy et répondant à la formule générale

10

15

20

25



dans laquelle

R₅, R₆ et n

ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, et

au moins un des restes R_{1'}, R_{2'}, R_{3'} et R_{4'}représente le reste phényle-alcoxy en C₁-C₄30 et les autres restes éventuels R_{1'}, R_{2'}, R_{3'} et R_{4'}

ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6,

en pipérazines de formule générale I, dans lesquelles au moins un des restes R₁, R₂, R₃ et R₄ représente un groupe hydroxy.

35 11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on utilise des complexes d'aluminium comme agent de réduction.

12. Procédé selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisé en ce qu'on travaille avec des solvants inertes vis-à-vis des partenaires réactionnels.

40

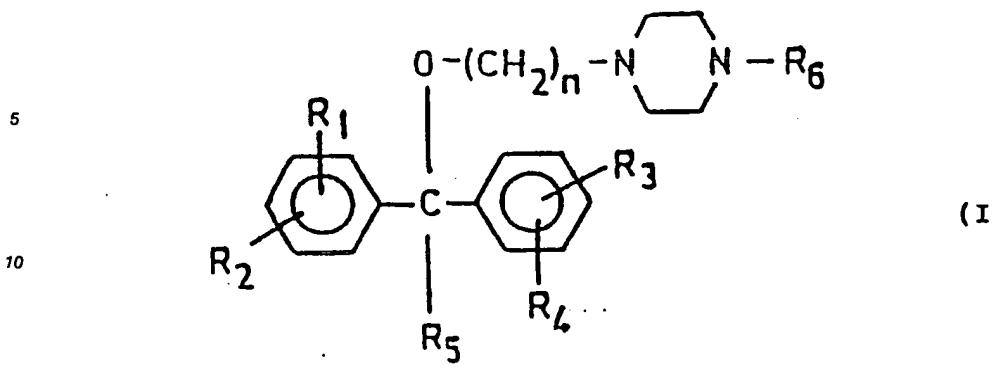
13. Médicaments, caractérisés en ce qu'ils contiennent un ou plusieurs composés selon l'une des revendications 1 à 7, sous forme de substance(s) active(s), éventuellement avec un ou plusieurs excipients et/ou adjuvants pharmaceutiques usuels.

45 14. Utilisation de 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcoyl}-pipérazines et -4-{acyl}-pipérazines répondant à la formule générale

50

55

EP 0 243 903 B1



dans laquelle

20

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène en position ortho ou para,

R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle comportant 3 à 6 atomes de carbone, ou un reste acyle répondant à la formule générale



25

dans laquelle R₇ représente un reste alcoyle comportant 2 à 5 atomes de carbone, et

n vaut 2 ou 3,

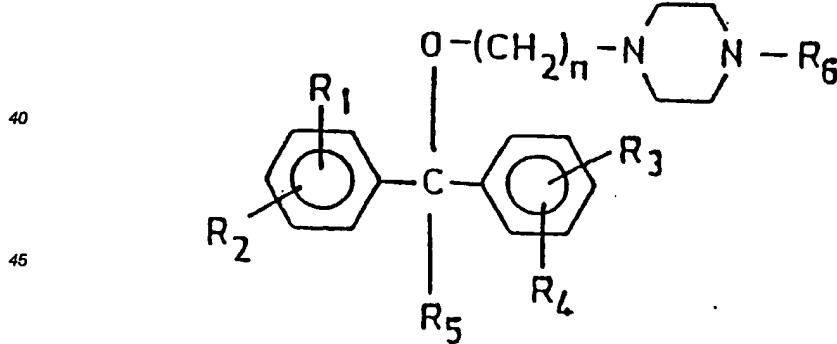
pour préparer des médicaments ayant une action dopaminergique sur le système nerveux central.

30

Revendications pour l'Etat contractant suivant : AT

- 35
1. Procédé de préparation de 1-[ω -[bis-(phényl)-alcoxy-alcoyl]-4-[alcényl]-pipérazines et -4-[alcynyl]-pipérazines, éventuellement substituées, répondant à la formule générale I

35



50 dans laquelle

R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un reste trihalogénométhyle, un reste alcoyle en C₁-C₄, un reste alcoxy en C₁-C₄, un groupe nitro, un groupe hydroxy, un groupe 1-(prop-2'-ényl)-pipérazin-4-yl ou un reste phényl-alcoxy en C₁-C₄,

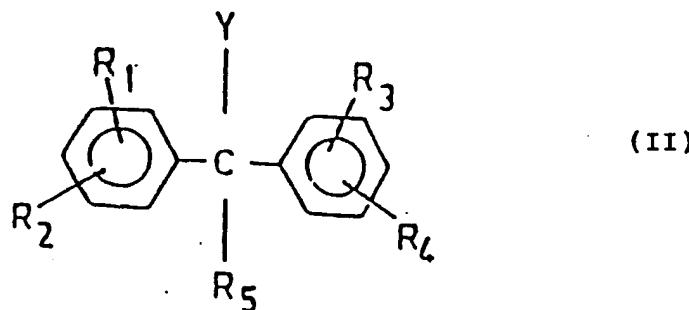
55 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle comportant 1 à 4 atomes d carbone,

R₆ représente un reste alcényle ou alcynyle comportant 3 à 6 atomes de carbone, t

EP 0 243 903 B1

n vaut 2 ou 3 ;
 ainsi que leurs sels d'addition d'acides, des sels quaternaires et des isomères et solvates optiquement actifs, caractérisé en c que

5 a) l'on fait réagir des benzhydrols, éventuellement substitués, ou leurs alcoolates, répondant à la formule générale



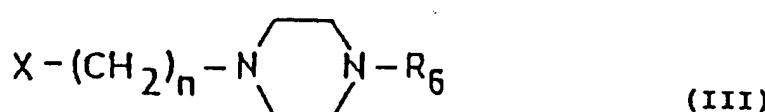
20 dans laquelle
 R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, et
 Y représente un groupe hydroxy ou un reste répondant à la formule

-OM

25 dans laquelle M représente un atome de métal alcalin ou un reste répondant à la formule

-MgHlg

30 dans laquelle Hlg représente un atome d'halogène,
 avec un composé pipérazine répondant à la formule générale



40 dans laquelle
 R₆ et n ont les significations indiquées dans la revendication 1 ou 5, et
 X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un reste alcoylsulfonyloxy ou un reste arylsulfonyloxy,

à condition que

45 X soit différent d'un groupe hydroxy quand
 Y représente un reste répondant à la formule générale -OM,
 ou

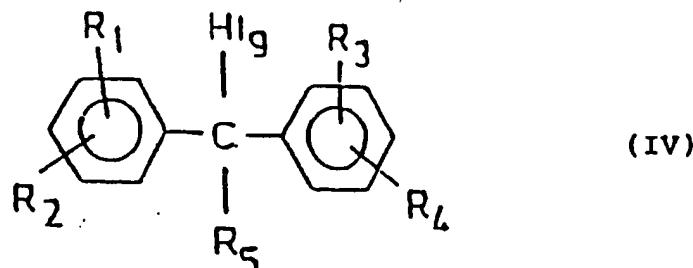
b) l'on fait réagir des halogénures de benzhydryle, éventuellement substitués, répondant à la formule générale

50

55

EP 0 243 903 B1

5



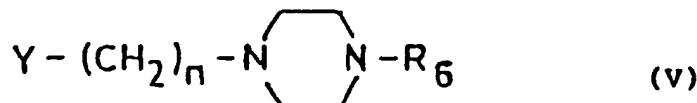
10

dans laquelle

R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, et
 Hg a la signification ci-dessus,
 avec un composé pipérazine, ou un alcoolate d'un tel composé, répondant à la formule générale

15

20



dans laquelle

R₆ et n ont les significations indiquées dans la revendication 1 ou 5, et
 Y représente un groupe hydroxy ou un reste oxy-métal répondant à la formule générale

25

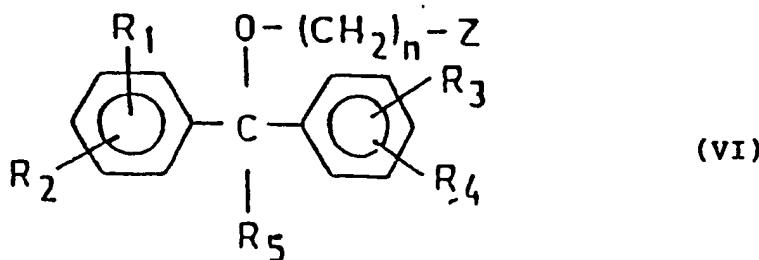
-OM'

30

dans laquelle M' représente un atome de métal alcalin ; ou
 c) l'on fait réagir des composés diphenyliques, éventuellement substitués, répondant à la formule générale VI

35

40



45

dans laquelle

R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ ainsi que n ont les significations indiquées dans les revendications 1 et 6, et
 Z représente un atome d'halogène ou un reste alcoyl- ou aryl-sulfonyloxy,
 avec des 1-(alcényl)- ou 1-(alcynyl)-pipérazines répondant à la formule générale

50

55



dans laquelle

EP 0 243 903 B1

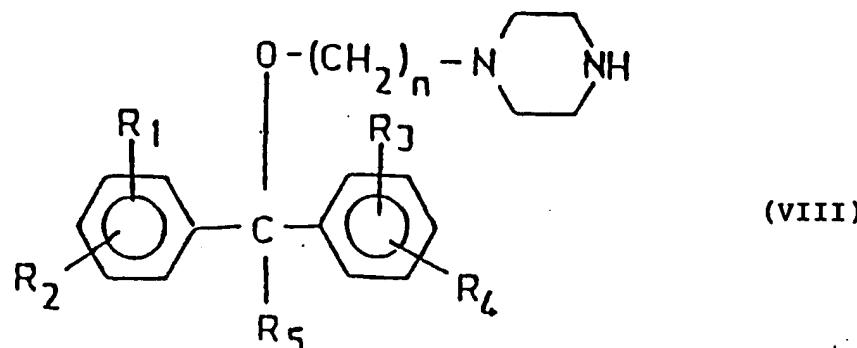
R_6 a les significations dans la revendication 1 ou 5 ; ou

d) l'on fait réagir des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alkyl}-pipérazines, éventuellement substituées, répondant à la formule générale

5

10

15



20

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ainsi que n ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, avec un composé répondant à la formule générale

25

 $Z - R_6$ (IX)

26

dans laquelle

R_6 a les significations indiquées dans la revendication 1 ou 5, et

Z a la signification ci-dessus,

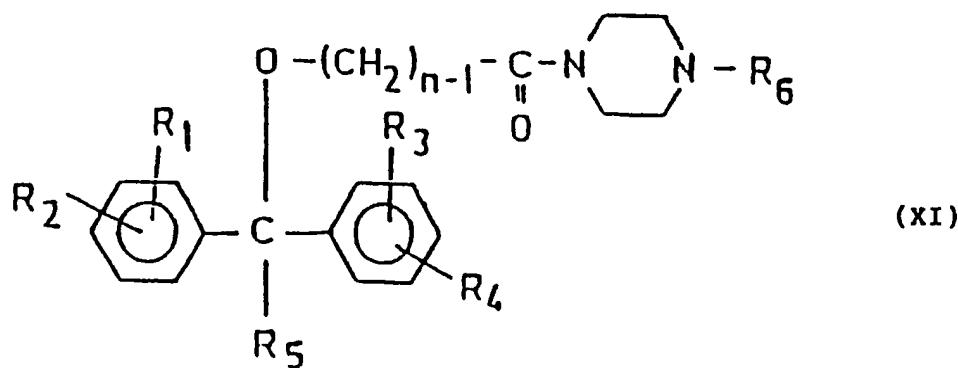
ou

e) l'on réduit des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcanoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -4-{alcynyl}-pipérazines, éventuellement substituées, répondant à la formule générale

35

40

45



50

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ainsi que n ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, R_6 représente un reste alcényle ou alcynyle comportant 3 à 6 atomes de carbone,

et, d'une manière connue en soi, éventuellement on transforme les 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -{alcynyl}-pipérazines répondant à la formule générale I, obtenues d'après une des variantes a) à e), en sels d'addition d'acides avec des acides inorganiques ou organiques, ou en sels quaternaires avec des agents de quaternisation, et/ou on transforme les sels d'addition d'acides ou les sels quaternaires obtenus des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -{alcynyl}-pipérazines répondant à la formule générale I en les bases 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -{alcynyl}-pipérazines libres correspondantes, répondant à la formule générale I, ou en d'autres sels d'addition d'acides et/ou sels quaternaires.

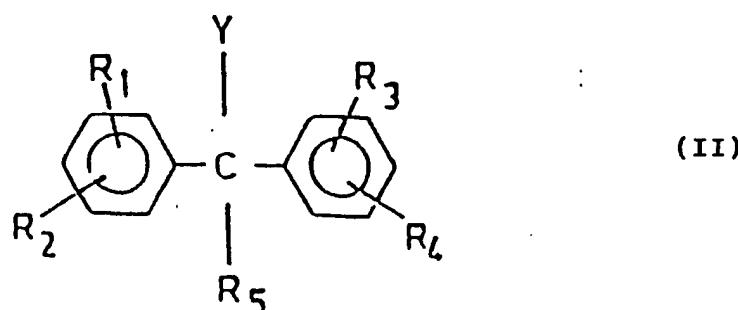
EP 0 243 903 B1

res, et/ou éventuellement on réalis un clivage des pipérazines racémiques obtenues, répondant à la formule générale I, ou de leurs sels d'addition d'acides ou de leurs sels quaternaires, ou on réalise une racémisation des composés optiquement actifs correspondants, pour les transformer en stéréoisomères.

5

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise, comme benzhydrols ou leurs alcoolates, éventuellement substitués, répondant à la formule générale

10



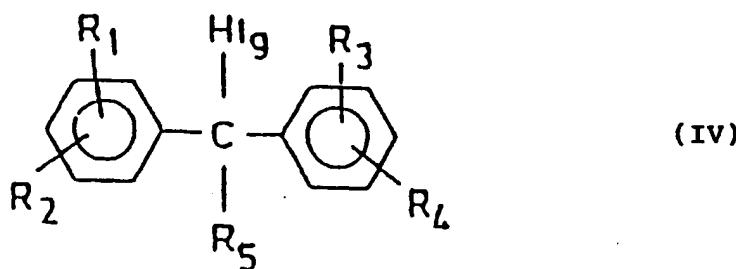
(II)

15

20

ou, comme halogénures de benzhydryle éventuellement substitués, répondant à la formule générale

25



(IV)

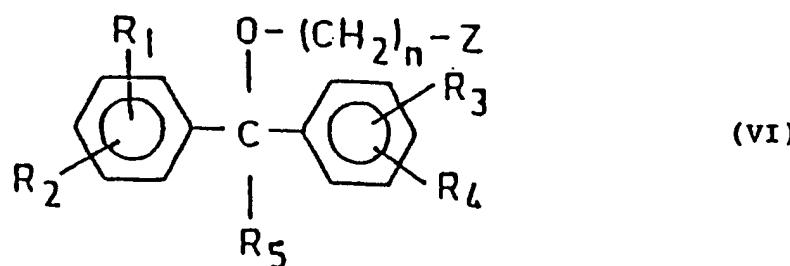
30

35

ou, comme composés diphenyliques éventuellement substitués, répondant à la formule générale VI

40

45



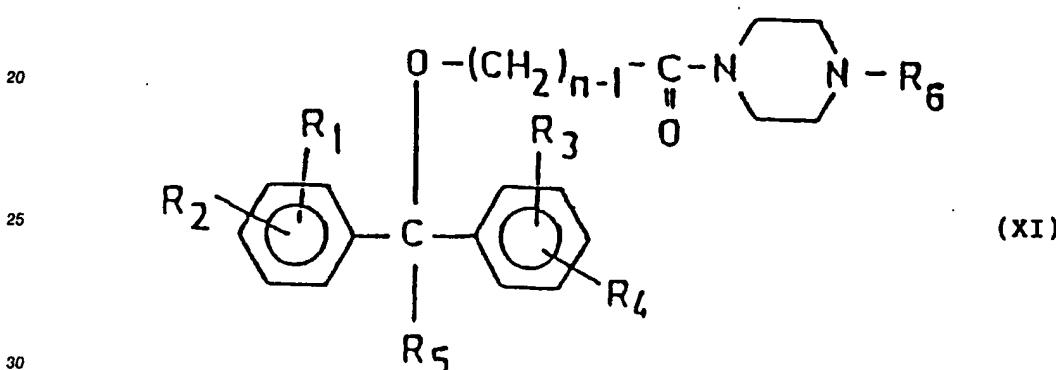
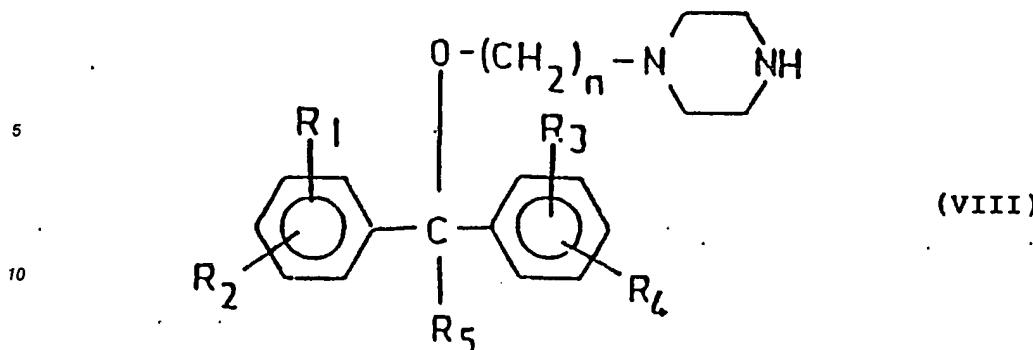
(VI)

50

ou, comme 1-{ ω -[bis-(phényl)-alcoxy]-alk- ω -yl}-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la formule générale

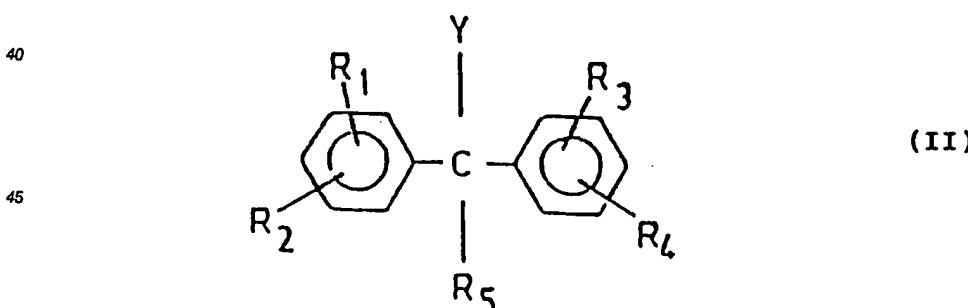
55

EP 0 243 903 B1



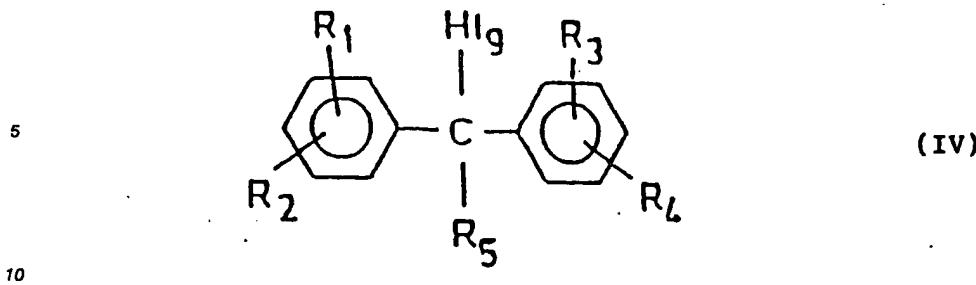
ceux/celles dans lesquel(l)e)s le ou les atomes d'halogène et/ou les atomes d'halogène du ou des restes trihalogénométhyle, représenté(s) par R₁, R₂, R₃ et/ou R₄, est/sont du fluor, chlore et/ou brome.

- 35 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise comme benzhydrols ou leurs alcoolates, éventuellement substitués, répondant à la formule générale

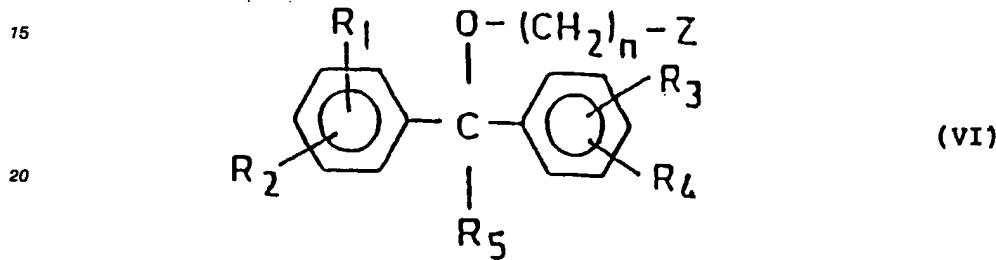


- 50 ou, comme halogénures de benzhydryle éventuellement substitués, répondant à la formule générale

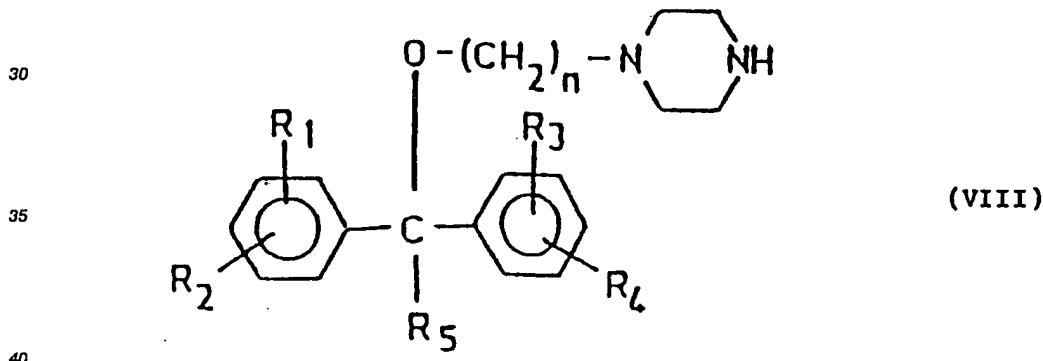
EP 0 243 903 B1



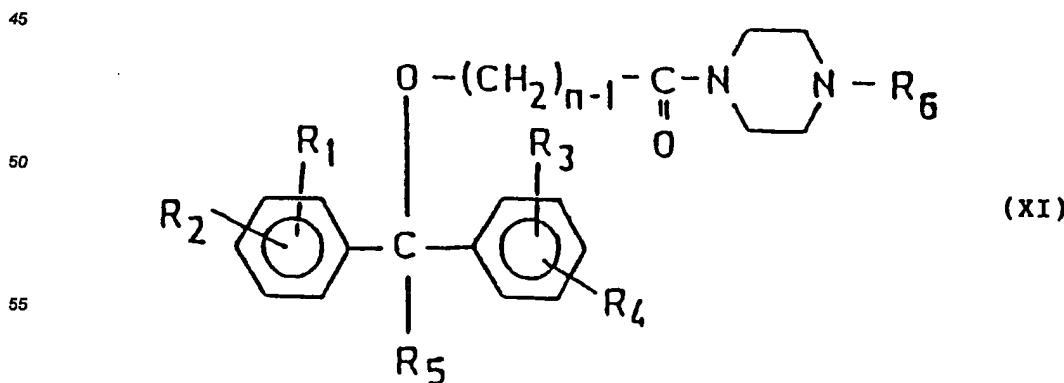
ou, comme composés diphenyliques éventuellement substitués, répondant à la formule générale VI



25 ou, comme 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alk- ω -yl}-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la formule générale



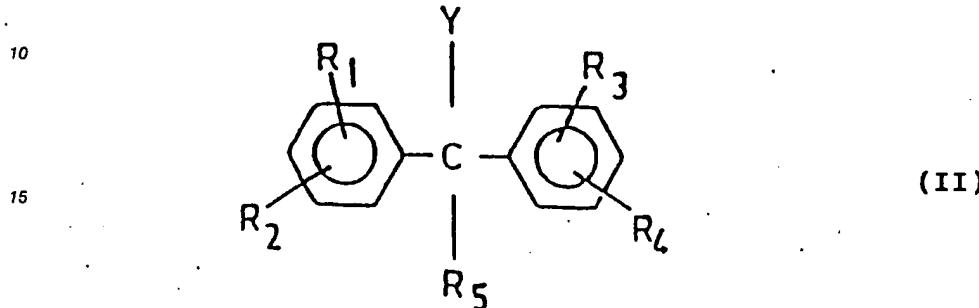
ou, comme 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-4-{alcényl}-4-pipérazines ou -4-{alcynyl}-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la formule générale



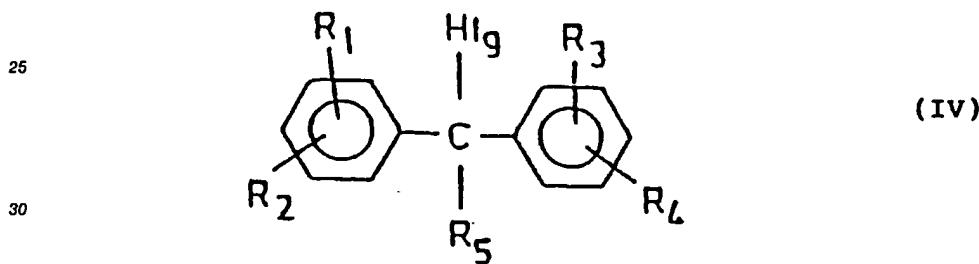
EP 0 243 903 B1

ceux/celles dans lesquel(le)s le ou les restes alcoyle en C₁-C₄, le ou les restes alcoxy en C₁-C₄ et/ou le motif alcoyle du/ des r^{es} restes phényl-alcoxy en C₁-C₄, représenté(s) par R₁, R₂, R₃, et/ou R₄, est/sont un ou des restes en C₁ ou en C₂.

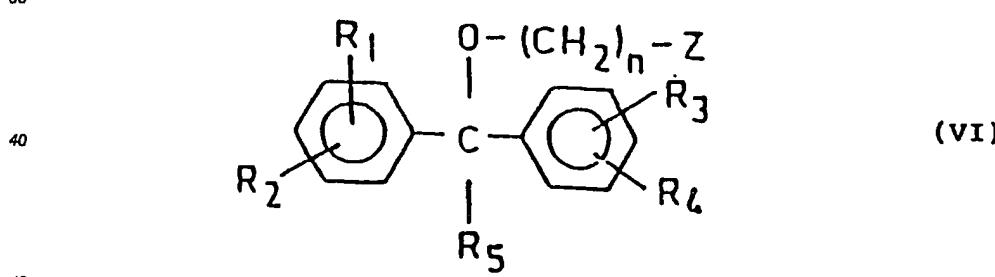
- 5 4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en qu'on utilise comme benzhydrols ou leurs
alcoolates, éventuellement substitués, répondant à la formule générale



20 ou, comme halogénures de benzhydryle éventuellement substitués, répondant à la formule générale



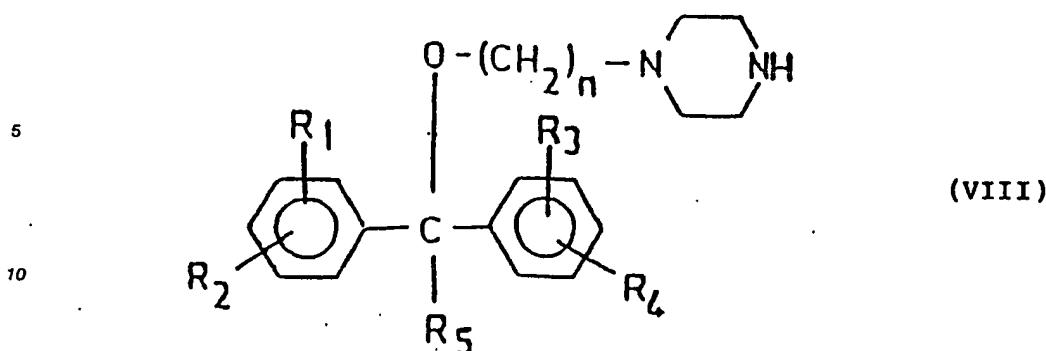
35 ou, comme composés diphenyliques éventuellement substitués, répondant à la formule générale VI



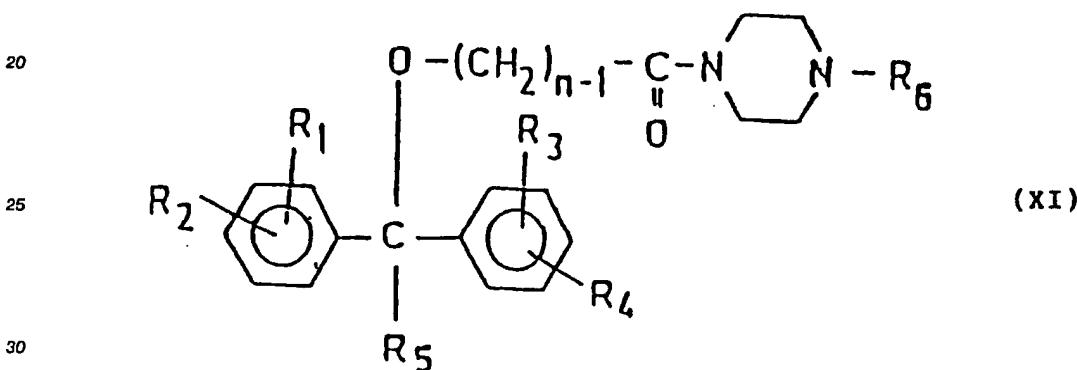
50 ou, comme 1-{ ω -[bis-(phényl)-alcoxy]-alk- ω -yl}-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la
formule générale

55

EP 0 243 903 B1

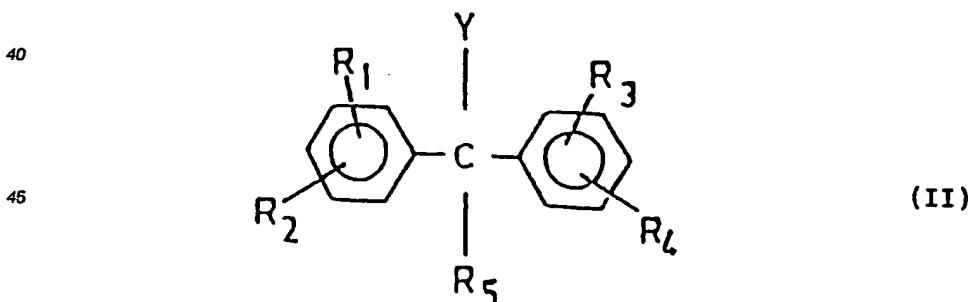


ou, comme 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcanoyl}-4-[alcényl]-pipérazines ou -4-[alcynyl]-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la formule générale



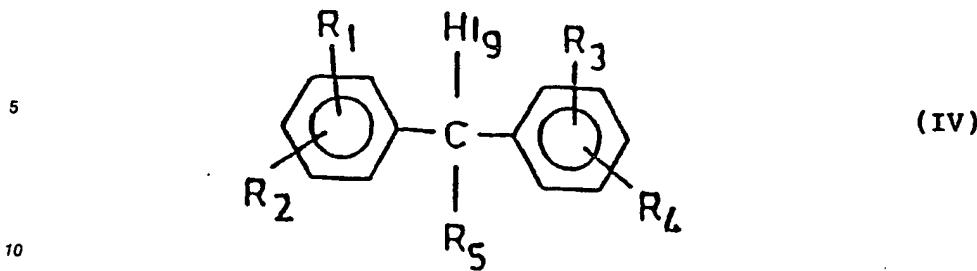
ceux/celles dans lesquel(l)e(s) R5 représente un reste alcoyle comportant 1 à 3 atomes de carbone.

35 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on utilise comme benzhydrols ou leurs alcoolates, éventuellement substitués, répondant à la formule générale

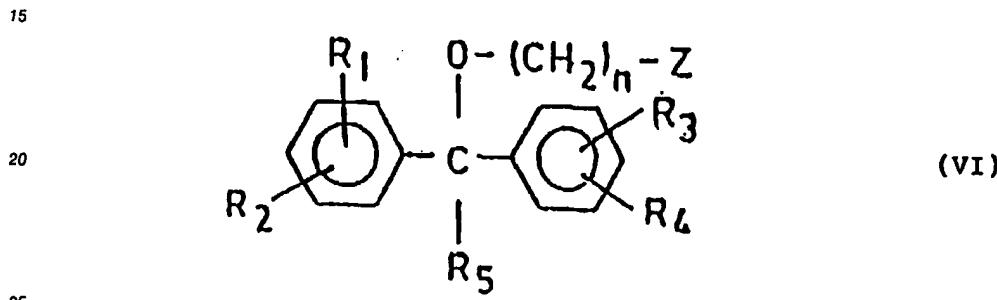


50 ou, comme halogénures de benzhydryle éventuellement substitués, répondant à la formule générale

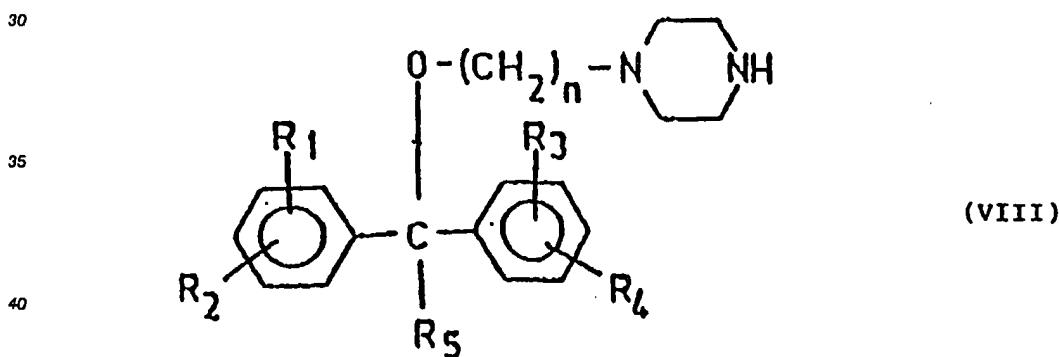
EP 0 243 903 B1



ou, comme composés diphenyliques éventuellement substitués, répondant à la formule générale VI



ou, comme 1-{ω-[bis-(phényl)-alcoxy]-alk-ω-yl}-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la formule générale

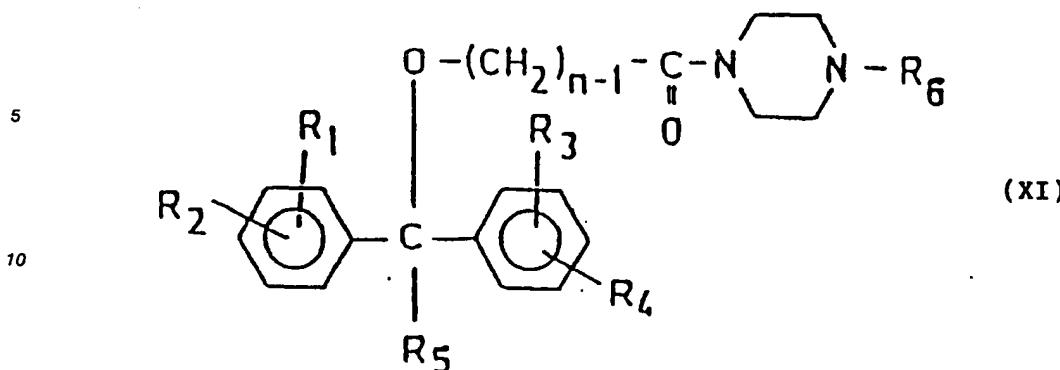


ou, comme 1-{ω-[bis-(phényl)-alcoxy]-alcanoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -4-{alcynyl}-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la formule générale

50

55

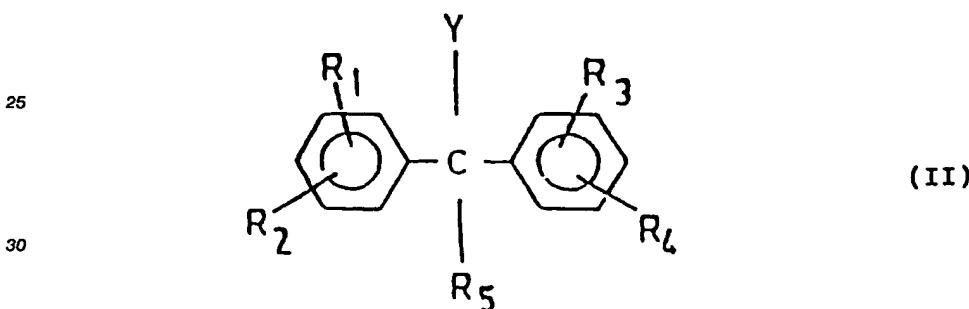
EP 0 243 903 B1



15

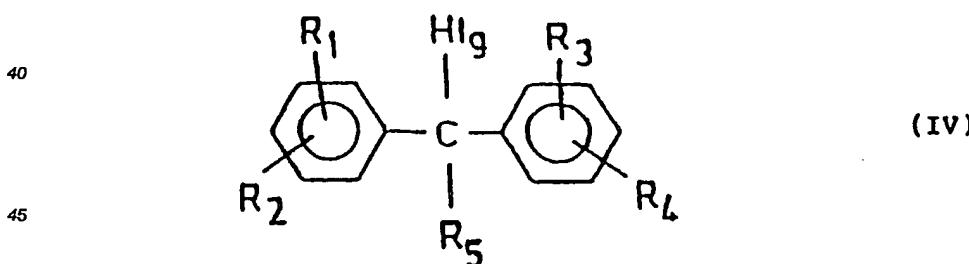
ceux/celles dans lesquel(le)s R₆ représente un reste alcényle ou alcynyle comportant 3 à 4 atomes de carbone.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on utilise comme benzhydrols ou
20 leurs alcoolates, éventuellement substitués, répondant à la formule générale



35

ou, comme halogénures de benzhydryle éventuellement substitués, répondant à la formule générale

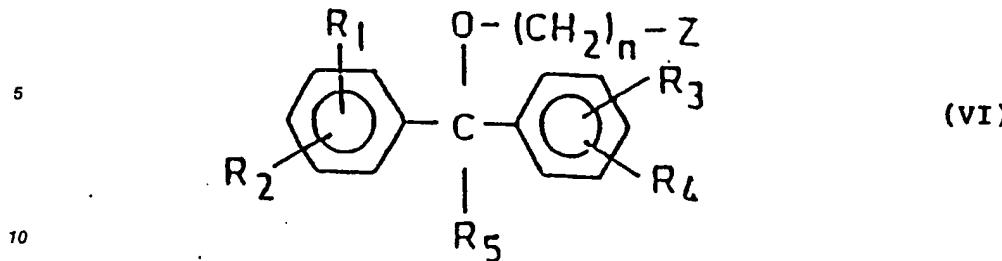


50

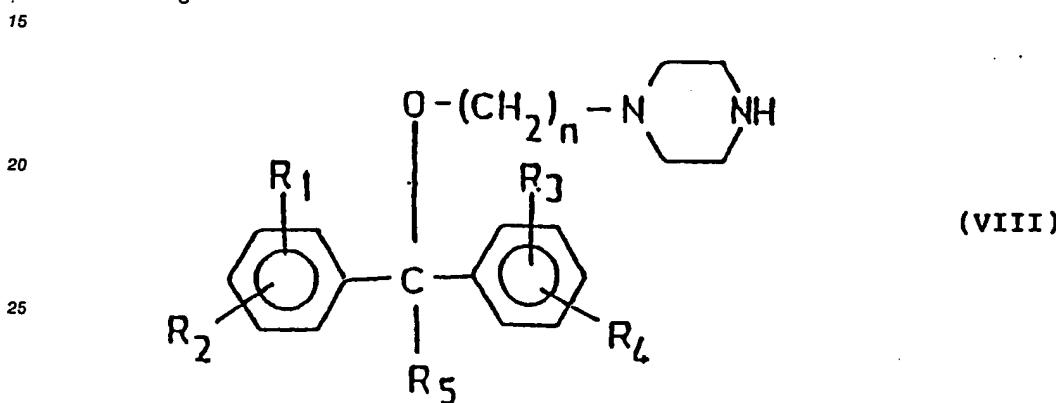
ou, comme composés diphenyliques éventuellement substitués, répondant à la formule générale VI

55

EP 0 243 903 B1

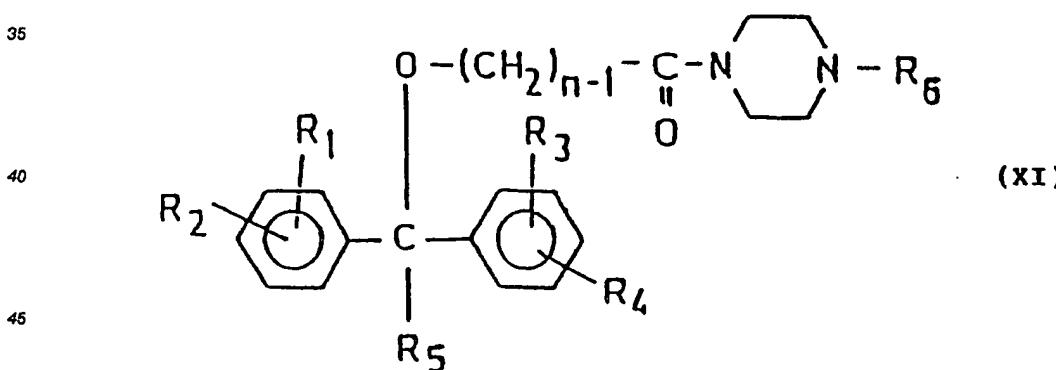


ou, comme 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alk- ω -yl}-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la formule générale



30

ou, comme 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcanoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -4-{alcynyl}-pipérazines éventuellement substituées, répondant à la formule générale



ceux/celles dans lesquel(l)e(s) le reste phényle-alcoxy en C1-C4 est un reste benzyloxy.

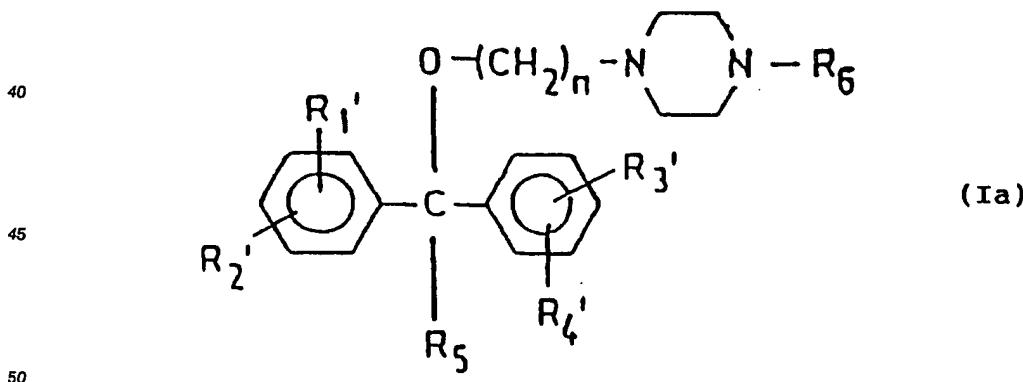
50

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on prépare, comme 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcanoyl}-4-{alcényl}-pipérazines ou -4-{alcynyl}-pipérazines, les composés suivants :

- 1-{2'-[bis-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'''-ényl}-pipérazine,
- 1-{2'-(4'-(fluoro)-phényle)-(phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'''-ényl}-pipérazine,
- 1-{2'-(4'-(chloro)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'''-ényl}-pipérazine,
- 1-{2'-(4'-(bromo)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'''-ényl}-pipérazine,
- 1-{2'-[bis-(4'-(chloro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'''-ényl}-pipérazine,
- 1-{2'-(3',4,-di-(chloro)-phényle)-(phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'''-ényl}-pipérazine,

EP 0 243 903 B1

- 1-{2'-[1"-bis-4'-(fluoro)-phényle]-éthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-[bis-4'-(fluoro)-phényle]-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-inyl}-pipérazine,
 1-{2'-[bis-4'-(fluoro)-phényle]-méthoxy]-éthyl}-4-{2'-(méthyl)-prop-2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-(3'-(nitro)-4'-(1'-(prop-2'"-ényl)-pipérazin-4'"-yl)-phényle)-(phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-
 5 2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-[1"-2',5"-di-(méthyl)-phényle]-1'-(phényle)-propanoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-(di-(phényle))-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-(2'-(chloro)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-(4'-(trifluorométhyl)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-
 10 pipérazine,
 1-{2'-(2'-(méthyl)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-(3'-(éthoxy)-4'-(hydroxy)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-
 pipérazine,
 1-{2'-(3'-(trifluorométhyl)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-
 15 pipérazine,
 1-{2'-(3'-(trifluorométhyl)-phényle)-(phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-(4'-(benzyloxy)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-pipérazine,
 1-{2'-(4'-(chloro)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-inyl}-pipérazine,
 1-{2'-(4'-(fluoro)-phényle)-(phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-inyl}-pipérazine,
 20 1-{2'-(3',4"-di-(chloro)-phényle)-(phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-inyl}-pipérazine,
 1-{2'-(4'-(bromo)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-inyl}-pipérazine,
 1-{2'-(4'-(trifluorométhyl)-phényle)-(4'-(fluoro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-inyl}-
 pipérazine,
 1-{2'-[bis-(4'-(chloro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-inyl}-pipérazine, et
 25 1-{2'-[bis-(4'-(chloro)-phényle)-méthoxy]-éthyl}-4-{prop-2'"-ényl}-pipérazine.
8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réduit des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcynyl}-pipérazines répondant à la formule générale I, dans lesquelles R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et n ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6 et R₆ représente un reste alcynyle, en 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcényl}-pipérazines répondant à la formule générale I, dans lesquelles R₆ représente un reste alcényle.
- 30 9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on réduit des 1-{ ω -[bis-(phényle)-alcoxy]-alcoyl}-4-{alcynyl}-pipérazines ou -4-{alcynyl}-pipérazines, substituées par 1 ou un plusiers restes benzyloxy et répondant à la formule générale



dans laquelle
 R₅, R₆ et n
 ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6, et
 au moins un des restes R_{1'}, R_{2'}, R_{3'} et R_{4'}
 et les autres restes éventuels R_{1'}, R_{2'}, R_{3'} et R_{4'}
 représentent le reste phényle-alcoxy en C₁-C₄
 dans laquelle R₅, R₆ et n
 ont les significations indiquées dans les revendications 1 à 6,
 en pipérazines de formule générale I, dans lesquelles au moins un des restes R₁, R₂, R₃ et R₄

EP 0 243 903 B1

représente un groupe hydroxy.

10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise des complexes d'aluminium comme agent de réduction.

5

11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'on travaille avec des solvants inertes vis-à-vis des partenaires réactionnels.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55